

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

## Компиляция и функциональная классификация генов, ассоциированных с длиной теломер, у человека и других видов животных

Е.В. Игнатьева , Н.С. Юдин, Д.М. Ларкин 

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия  
 [eignat@bionet.nsc.ru](mailto:eignat@bionet.nsc.ru); [dmlarkin@gmail.com](mailto:dmlarkin@gmail.com)


**Аннотация.** Теломеры – это концевые участки хромосом, обеспечивающие их стабильность в ходе клеточного деления. Укорочение теломер инициирует процесс старения клеток, что может приводить к дегенерации и атрофии тканей. Укорочение теломер связано с сокращением продолжительности жизни и с предрасположенностью к ряду заболеваний, поэтому данный показатель может быть использован в качестве предиктора продолжительности жизни и состояния здоровья отдельного индивида. Длина теломер – сложный фенотипический признак, который определяется многими факторами, в том числе генетическими. Многочисленные исследования (включая полногеномный анализ ассоциаций, ПГАА) свидетельствуют о полигенном характере контроля длины теломер. Цель работы – охарактеризовать генетические основы регуляции длины теломер на основе данных ПГАА, полученных при исследовании различных популяционных выборок человека и других животных. Для этого авторами была собрана компиляция генов, ассоциированных с длиной теломер по данным ПГАА, которая включала сведения о 270 генах человека, а также 23, 22 и 9 генах, выявленных у крупного рогатого скота, домового воробья и нематоды соответственно. Среди них присутствовали два гена-ортолога, кодирующих белок шелтеринового комплекса (*POT1* у человека и *pot-2* у *C. elegans*). Функциональный анализ показал, что на длину теломер могут влиять генетические варианты в генах, кодирующих: 1) структурные компоненты теломеразы; 2) белковые компоненты теломерных участков хромосом (шелтериновый комплекс и CST комплекс); 3) белки, участвующие в биогенезе теломеразы и регулирующие ее активность; 4) белки, регулирующие функциональную активность компонентов шелтеринового комплекса; 5) белки, участвующие в репликации и/или кэпировании теломер; 6) белки, контролирующие альтернативный путь удлинения теломер; 7) белки, реагирующие на повреждения ДНК и отвечающие за репарацию; 8) компоненты РНК экзосом. В работе выявлены гены человека, идентифицированные несколькими исследовательскими группами в популяциях различного этнического происхождения. Это гены, кодирующие компоненты теломеразы (*TERC* и *TERT*), а также ген *STN1*, кодирующий белок CST комплекса. По-видимому, полиморфные локусы, затрагивающие функции этих генов, могут быть наиболее надежными маркерами предрасположенности к заболеваниям, связанным с длиной теломер. Систематизированные нами данные о генах и их функциях будут полезны при разработке прогностических критериев заболеваний человека, для которых показана связь с длиной теломер. Сведения о генах и процессах, контролирующих длину теломер, могут быть востребованы для маркер-ориентированной и геномной селекции сельскохозяйственных животных, направленной на повышение продолжительности их хозяйственного использования.

Ключевые слова: длина теломер; гены-кандидаты; полногеномный анализ ассоциаций; функциональный анализ.

**Для цитирования:** Игнатьева Е.В., Юдин Н.С., Ларкин Д.М. Компиляция и функциональная классификация генов, ассоциированных с длиной теломер, у человека и других видов животных. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(3):283-292. DOI 10.18699/VJGB-23-34

## Compilation and functional classification of telomere length-associated genes in humans and other animal species

E.V. Ignatieva , N.S. Yudin, D.M. Larkin 

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia  
 [eignat@bionet.nsc.ru](mailto:eignat@bionet.nsc.ru); [dmlarkin@gmail.com](mailto:dmlarkin@gmail.com)

**Abstract.** Telomeres are the terminal regions of chromosomes that ensure their stability while cell division. Telomere shortening initiates cellular senescence, which can lead to degeneration and atrophy of tissues, so the process is associated with a reduction in life expectancy and predisposition to a number of diseases. An accelerated rate of telomere attrition can serve as a predictor of life expectancy and health status of an individual. Telomere length is a complex phenotypic trait that is determined by many factors, including the genetic ones. Numerous studies (includ-

ing genome-wide association studies, GWAS) indicate the polygenic nature of telomere length control. The objective of the present study was to characterize the genetic basis of the telomere length regulation using the GWAS data obtained during the studies of various human and other animal populations. To do so, a compilation of the genes associated with telomere length in GWAS experiments was collected, which included information on 270 human genes, as well as 23, 22, and 9 genes identified in the cattle, sparrow, and nematode, respectively. Among them were two orthologous genes encoding a shelterin protein (*POT1* in humans and *pot-2* in *C. elegans*). Functional analysis has shown that telomere length can be influenced by genetic variants in the genes encoding: (1) structural components of telomerase; (2) the protein components of telomeric regions (shelterin and CST complexes); (3) the proteins involved in telomerase biogenesis and regulating its activity; (4) the proteins that regulate the functional activity of the shelterin components; (5) the proteins involved in telomere replication and/or capping; (6) the proteins involved in the alternative telomere lengthening; (7) the proteins that respond to DNA damage and are responsible for DNA repair; (8) RNA-exosome components. The human genes identified by several research groups in populations of different ethnic origins are the genes encoding telomerase components such as *TERC* and *TERT* as well as *STN1* encoding the CST complex component. Apparently, the polymorphic loci affecting the functions of these genes may be the most reliable susceptibility markers for telomere-related diseases. The systematized data about the genes and their functions can serve as a basis for the development of prognostic criteria for telomere length-associated diseases in human. Information about the genes and processes that control telomere length can be used for marker-assisted and genomic selection in the farm animals, aimed at increasing the duration of their productive lifetime.

Key words: telomere length; candidate genes; genome-wide association study; functional classification.

**For citation:** Ignatieva E.V., Yudin N.S., Larkin D.M. Compilation and functional classification of telomere length-associated genes in humans and other animal species. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(3):283-292. DOI 10.18699/VJGB-23-34

## Введение

Теломеры – это концевые участки хромосом, обеспечивающие их стабильность. Теломеры представлены эволюционно консервативными, tandemно повторяющимися последовательностями ДНК (у позвоночных животных это повтор гексануклеотида TTAGGG), имеющими протяженность несколько тысяч пар нуклеотидов (Podlevsky et al., 2008; Monaghan, Ozanne, 2018). Например, у человека при рождении их длина составляет 10–15 тыс. пар оснований (Jafri et al., 2016). 3'-терминальный конец теломер представлен одноцепочечным гуанин-богатым участком ДНК (150–200 нуклеотидов), конец которого взаимодействует с двуцепочечным участком, благодаря чему на конце теломеры образуется петля (Т-петля). Формирование и стабилизация Т-петли обеспечиваются шелтериновым белковым комплексом (рис. 1). Такая структура препятствует распознаванию концевой участка хромосомы белками репарации (de Lange, 2018).

В ходе клеточного деления ДНК-полимераза не может полностью реплицировать 3'-конец линейной ДНК, что приводит к потере 50–200 нуклеотидов из теломерной последовательности при каждом клеточном делении (Fan et al., 2021). Укорочению теломер могут также способствовать другие факторы и процессы (Приложение 1)<sup>1</sup>, например окислительный стресс, воспаление, облучение ультрафиолетом, воздействие токсических веществ, ошибки в репликации ДНК и т. д. (Aviv, Shay, 2018; Monaghan, Ozanne, 2018). Влияние этих факторов, вероятно, различается в зависимости от типа клеток, а также от стадии развития организма и его видовой принадлежности (Monaghan, Ozanne, 2018).

Укорочение теломер инициирует процесс старения клеток. При этом в результате активации сигнальных путей ответа на поврежденную ДНК происходит остановка клеточного цикла, и в дальнейшем клетки могут подвергаться

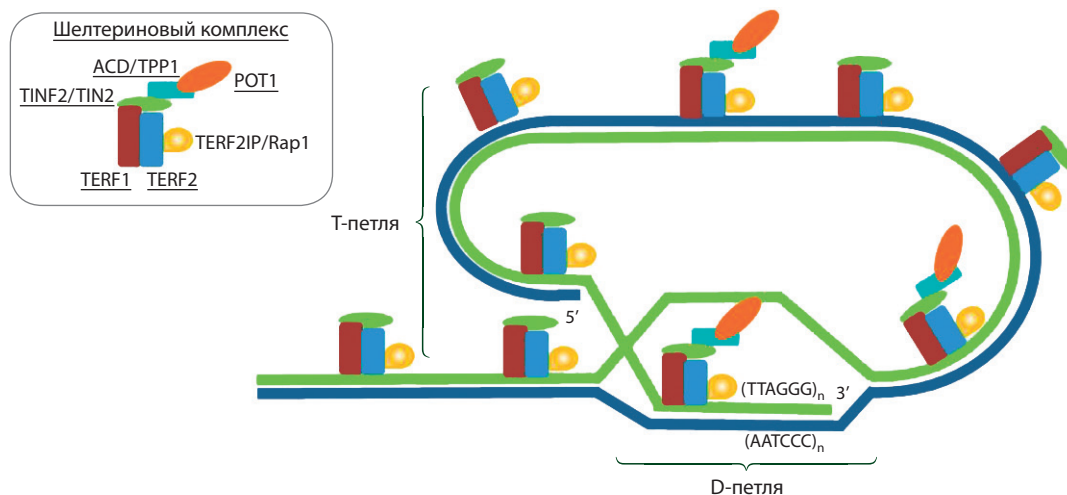
апоптозу, что может привести к прогрессирующей дегенерации тканей (Jafri et al., 2016; Aviv, Shay, 2018; Monaghan, Ozanne, 2018). Данные подобного рода, полученные *in vitro* на клеточном уровне и на модельных организмах, легли в основу представления о том, что длина теломер может быть использована в качестве предиктора продолжительности жизни и состояния здоровья отдельного индивида. Действительно, исследования на человеке (Crosso et al., 2021), мышах (Vera et al., 2012), овцах (Wilbourn et al., 2018), крупном рогатом скоте (КРС) (Seeker et al., 2021), диких птицах (Bichet et al., 2020) и других животных показали, что более короткая длина теломер может быть связана с сокращением продолжительности жизни. Исследования на человеке выявили ассоциацию между длиной теломер и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, раком, диабетом, воспалением и другими патологическими состояниями (Kong et al., 2013; Jafri et al., 2016; Aviv, Shay, 2018).

Укорочению теломер препятствует теломераза – специализированный рибонуклеопротеиновый комплекс, выполняющий функцию обратной транскриптазы. У человека теломераза активна почти во всех исследованных раковых клетках (Jafri et al., 2016), в бластоцисте, в большинстве соматических тканей на 16–20-й неделе развития (за исключением клеток мозга), а также в клетках яичников и семенников на всех этапах онтогенеза (за исключением зрелых сперматозоидов и ооцитов) (Wright et al., 1996).

Активность теломеразы контролируется белками, регулирующими экспрессию компонентов теломеразы, их перемещение в различные компартменты клетки, процессинг, сборку, а также белками, поддерживающими стабильность теломеразного комплекса или, наоборот, активирующими его дегградацию (Egan, Collins, 2012; Tseng et al., 2015; Schrumfová, Fajkus, 2020). Основные этапы биогенеза теломеразы представлены на рис. 2, а примеры белков, влияющих на активность теломеразы, – в Приложении 2.

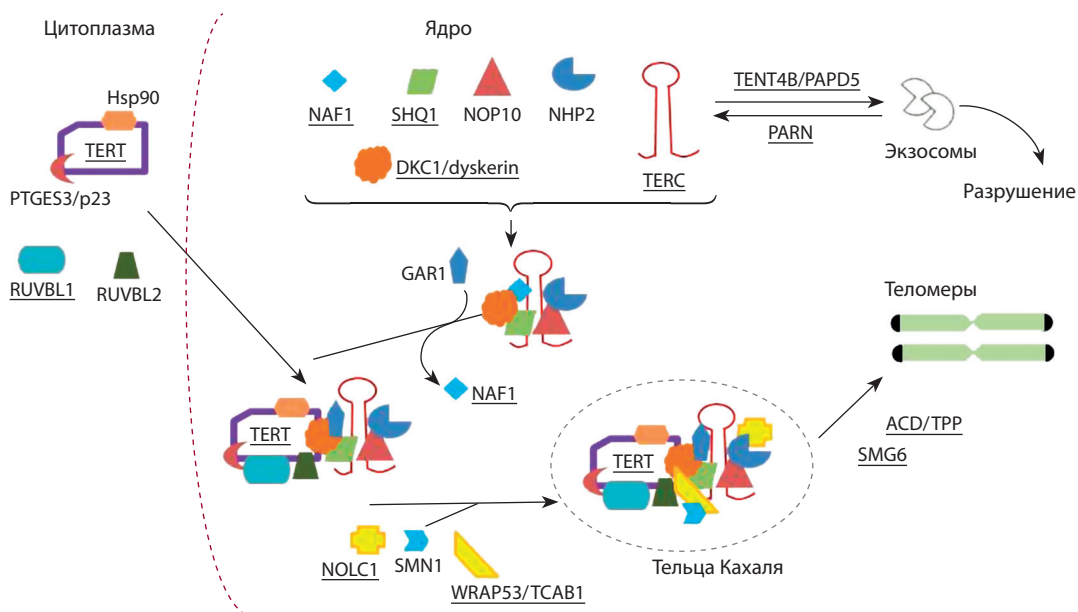
<sup>1</sup> Приложения 1–11 см. по адресу:

<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2023-27/appx11.pdf>



**Рис. 1.** Структура теломерного участка хромосомы.

Теломерная ДНК отображена в конфигурации Т-петли, схема которой создана на основе черно-белой иллюстрации из статьи (Fan et al., 2021), при этом последовательности нуклеотидов в цепях ДНК не отображены. Слева вверху показана схема взаимного расположения белков шелтеринового комплекса, построенная по описанию (Jafri et al., 2016). Так как белки ACD/TPP1 и POT1 обнаруживаются в ядре в меньшем количестве (de Lange, 2018), некоторые шелтериновые комплексы, контактирующие с ДНК, отображены без этих субъединиц. D-петля представляет собой структуру, в которой две нити двуцепочечной ДНК разделены и одна из нитей контактирует с третьей нитью ДНК (с одноцепочечным 3'-концом теломерного участка ДНК). Подчеркнуты названия белков, соответствующих генам человека, ассоциированным с длиной теломер по данным ПГАА.



**Рис. 2.** Схематическое представление основных этапов биогенеза теломеразы.

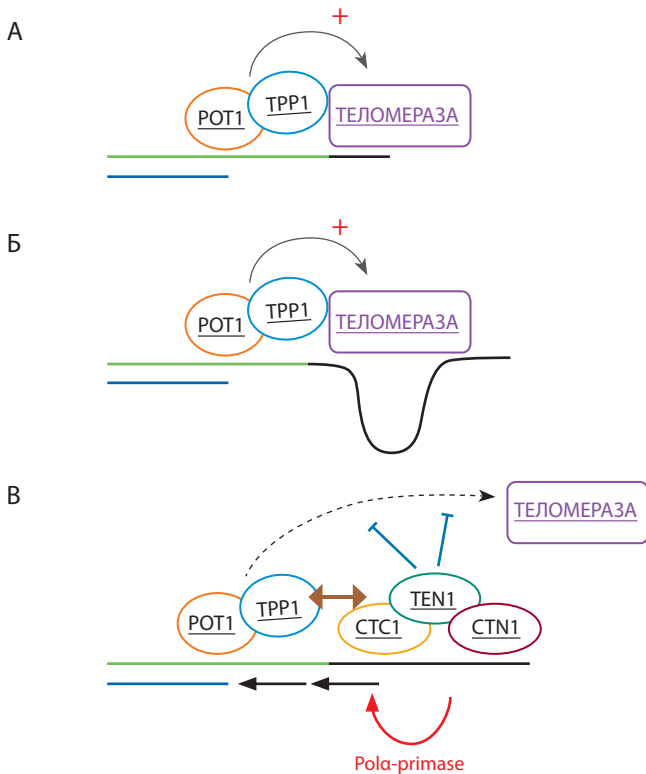
Подчеркнуты названия белков и РНК, соответствующих генам человека, ассоциированным с длиной теломер по данным ПГАА. Схема построена на основании сведений о функции белков из публикаций, приведенных в Приложении 2.

Кроме того, на активность теломеразы влияют шелтериновый белковый комплекс (Diotti, Loayza, 2011; de Lange, 2018) и CST белковый комплекс (рис. 3) (Chen et al., 2012).

Длина теломер – сложный фенотипический признак, который определяется многими факторами, включая генетические. Метаанализ данных о наследуемости этого признака, выполненный на восемнадцати видах позвоночных, показал, что усредненный коэффициент наследуемости

составляет 45 %. При этом в исследованиях на людях среднее значение данного показателя составило 52 %, для КРС голштинской породы – 42 %, для обезьян-гамадрилов – 35 %, для овец – 5 % (Chik et al., 2022).

Вопрос о генетических основах регуляции длины теломер находится в центре внимания многих исследований. Сведения о компонентах теломеразы и белках, участвующих в регуляции длины теломер (в том числе о 20 бел-



**Рис. 3.** Роль белков CST комплекса в регуляции активности теломеразы на поздней стадии перехода от S к G2 фазе клеточного цикла.

Согласно пятишаговому механизму, описанному в (Chen et al., 2012), на первом шаге (*Recruitment*, здесь не показан) белки шелтеринового комплекса рекрутируют теломеразу и добавочное количество белков ACD/TPP1 и POT1. Затем теломераза начинает наращивать одноцепочечный участок молекулы ДНК (шаг 2, *Extension I*) (показано на панели А, участок вновь синтезированной ДНК отображен черной линией). Далее (шаг 3, *Extension II*) происходит дальнейшее наращивание одноцепочечного участка молекулы ДНК (показано на панели Б). Со вновь синтезированным одноцепочечным участком ДНК (~60 нуклеотидов) взаимодействуют белки CST комплекса, препятствуя стимулирующему действию белков ACD/TPP1 и POT1 на теломеразу (шаг 4, *Termination*) и активируя синтез С-нити ДНК ферментом ДНК-полимеразой/а-праймазой (*Polα-primase*) (шаг 5, *Fill-in*). События, относящиеся к шагу 4 и шагу 5, представлены на панели В. Подчеркиванием выделены названия белков, соответствующих генам человека, ассоциированным с длиной теломер по данным ПГАА.

ках, выявленных у млекопитающих), содержатся в интернет-ресурсе The Telomerase Database (<http://telomerase.asu.edu/>) (Podlevsky et al., 2008). В работе (Joyce et al., 2018) представлен набор из 80 генов человека, функция которых связана с теломерами.

Данные, полученные с помощью методики ПГАА, тоже свидетельствуют о полигенном характере наследования длины теломер. Так, ресурс GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) содержит сведения о 99 генах человека, либо содержащих, либо расположенных рядом с аллельными вариантами, ассоциированными с длиной теломер. В одном из наиболее масштабных исследований, проведенных методом ПГАА, представлена информация о 138 локусах генома человека, аллельные варианты которых ассоциированы с длиной теломер (Codd et al., 2021).

Наряду с данными по ассоциациям длины теломер, полученными на основе ПГАА на различных популяционных выборках человека, представляют интерес сведения,

полученные на других видах животных. Однако исследования подобного рода немногочисленны. ПГАА был проведен на КРС голштинско-фризской породы (Iska-Warner et al., 2019), домовых воробьях (Perke et al., 2021) и нематоде *Caenorhabditis elegans* (Cook et al., 2016).

Цель работы – охарактеризовать генетические основы регуляции длины теломер на основе данных ПГАА, полученных при исследовании различных популяционных выборок человека, и сопоставить их с результатами подобных экспериментов, полученными для других видов животных. Для достижения этой цели нами были систематизированы сведения о генах, выявленных в экспериментах ПГАА с длиной теломер; проведена функциональная аннотация генов и идентифицирован набор биологических процессов, влияющих на длину теломер.

### Материалы и методы

Данные о генах, ассоциированных с длиной теломер, получены из научных публикаций, найденных в базе PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) по ключевым словам 'telomere length' и 'GWAS'. Функциональную аннотацию генов проводили с использованием информации из статей, представляющих данные ПГАА, запросов к базам данных PubMed и The Telomerase Database (<http://telomerase.asu.edu/>), а также с помощью интернет-ресурса DAVID (<https://david.ncicrf.gov/>) (Sherman et al., 2022).

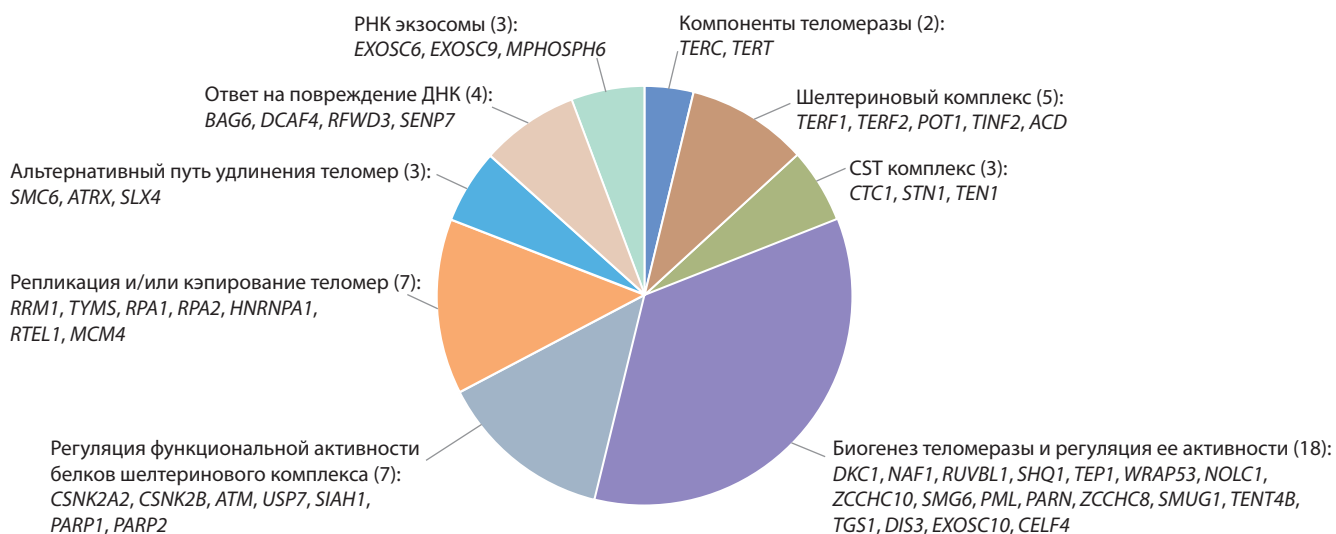
### Результаты и обсуждение

#### Гены человека, выявленные в экспериментах по ПГАА

В результате запросов к PubMed было найдено 18 научных публикаций, представляющих результаты поиска полиморфных локусов в геноме человека, ассоциированных с длиной теломер по данным ПГАА. На основе анализа этих публикаций собраны данные о 270 генах, ассоциированных с длиной теломер (Приложение 3). Большинство генов (262) было идентифицировано при анализе популяционных выборок европейского происхождения, для 15 генов имелись данные исследований, проведенных на выборках индивидов из Юго-Восточной Азии (выходцах из Китая, Бангладеш, Индии), пять генов выявлено при изучении ассоциаций на межэтнической популяционной выборке (сингапурцы китайского происхождения и европейцы) (Dorajoo et al., 2019), один ген найден у афроамериканцев (Zeiger et al., 2018).

Сведения о функциональной значимости в контексте регуляции длины теломер были предоставлены авторами исследований по ПГАА для 52 генов из 270 (см. Приложение 3). Тот факт, что данные о значимости генов в контексте регуляции длины теломер имелись не для всех локусов, отражает особенности методики ПГАА. Большинство из локусов, выявляемых ПГАА и ассоциированных с признаком, находятся в межгенных участках. В таких случаях в число генов-кандидатов принято включать наиболее близко расположенные гены, функциональную значимость которых часто бывает трудно интерпретировать. Для идентификации механизмов и генов, посредством которых межгенные варианты влияют на исследуемый признак, необходимы дополнительные эксперименты. Например, таким образом было показано,





**Рис. 4.** Функциональные группы генов, ассоциированных с длиной теломер у человека.

Представлена классификация для 52 генов, роль которых в регуляции длины теломер охарактеризована в Приложении 4. В скобках указано количество генов в каждой группе.

что замена Т→С в локусе rs1421085, расположенном в интроне гена *FTO*, влияет на экспрессию генов *IRX3* и *IRX5*, старты транскрипции которых удалены от локуса rs1421085 на расстояние ~520 тыс. и ~1160 тыс. п. н. соответственно (Claussnitzer et al., 2015).

#### Основные функциональные группы генов, ассоциированных с длиной теломер у человека

Нами проведена функциональная классификация набора из 52 генов человека, для которых имелись сведения о функциональной значимости в контексте регуляции длины теломер (Приложение 4). Выявлено несколько функциональных групп генов (рис. 4).

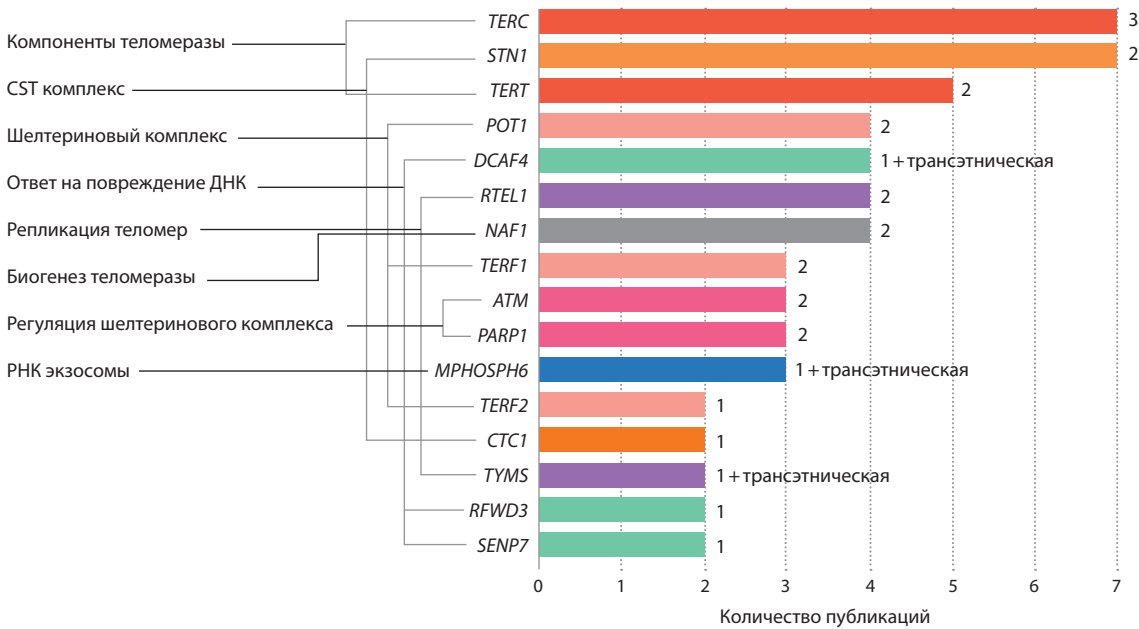
**Гены, кодирующие компоненты теломеразы:** *TERC* – РНК-компонент теломеразы, который является матрицей, на основе которой происходит наращивание цепи ДНК на конце теломеры, и *TERT* – субъединица фермента обратной транскриптазы (Egan, Collins, 2012; Tseng et al., 2015).

**Гены, кодирующие белки шелтеринового комплекса.** Компоненты этого комплекса (*TERF1/TRF1*, *TERF2/TRF2*, *POT1*, *TERF2IP/Rap1/DRIP5*, *TINF2/TIN2* и *ACD/TPP1/TINT1*) связываются как с двуцепочечными, так и с одноцепочечными теломерными участками ДНК (см. рис. 1), стабилизируют их, делают малодоступными для теломеразы, предохраняют от действия экзонуклеаз, а также блокируют белки, активируемые поврежденной ДНК и участвующие в восстановлении двуцепочечных разрывов (Diotti, Loayza, 2011; de Lange, 2018). Данные ПГАА об ассоциации с длиной теломер были получены для генов, кодирующих пять из шести белков комплекса (*TERF1*, *TERF2*, *POT1*, *TINF2* и *ACD/TPP1/TINT1*) (см. рис. 4, Приложение 4).

**Гены, кодирующие белки CST комплекса:** *CTC1*, *STN1*, *TEN1*. CST комплекс является негативным регулятором теломеразы на поздней стадии перехода от S к G2 фазе клеточного цикла (см. рис. 3) (Chen et al., 2012).

**Гены, кодирующие белки, участвующие в биогенезе теломеразы и регулирующие ее активность.** Один из генов, *ZCCHC10*, кодирует белок, регулирующий образование теломеразы на уровне транскрипции: белок *ZCCHC10* подавляет транскрипцию гена *TERT* (Ohira et al., 2019). В процессинге и сборке РНК-субъединицы теломеразы участвуют белки *DKC1*, *NAF1*, *SHQ1* (Egan, Collins, 2012), рибонуклеаза *PARN*, экзорибонуклеаза *DIS3*, белок *ZCCHC8* (компонент ядерного экзосомного комплекса NEXT) (Tseng et al., 2015), а также белки *SMUG1* (Kroustallaki et al., 2019) и *CELF4/BRUNOL4* (Mangino et al., 2009). Снижению уровня РНК-компоненты теломеразы способствуют неканоническая полимеразы *TENT4B/PAPD5* (Nagpal et al., 2020), триметилгуанозин синтетазы *TGS1* (Chen et al., 2020) и компонент РНК экзосом *EXOSC10* (Stuparević et al., 2021). В сборке нуклеопротеинового комплекса теломеразы участвуют АТФаза *RUVBL1/pontin* (Jafri et al., 2016) и ассоциированный с теломеразой белок *TEP1* (Codd et al., 2021). Еще два белка, *WRAP53/WDR79/TCAB1* и *NOLC1/NOPP140*, способствуют накоплению теломеразы в ядерных структурах (тельцах Кахаля), где осуществляются процессинг малых ядерных и ядрышковых РНК и сборка рибонуклеопротеиновых комплексов (Bizarro et al., 2019; Schrupfová, Fajkus, 2020). Модулируют активность теломеразы белок-активатор *SMG6/EST1A*, который также связывается с одноцепочечной ДНК (Snow et al., 2003), и белок *PML*, одна из изоформ которого (*PML-IV*) подавляет активность теломеразы (Oh et al., 2009).

**Гены, кодирующие белки, изменяющие функциональную активность белков шелтеринового комплекса.** Белки *CSNK2A2* и *CSNK2B* являются субъединицами киназы, которая фосфорилирует белок *TERF1*, повышая его связывание с теломерами (Saxena et al., 2014; Li et al., 2020). Серин-треониновая киназа *ATM*, наоборот, ослабляет связь *TERF1* с теломерной ДНК (Li et al., 2020). Пептидаза *USP7* и убиквитин-лигаза *SIAH1*



**Рис. 5.** Гены, сведения о которых содержатся в двух и более публикациях.

Цвет столбцов соответствует принадлежности гена к определенной функциональной группе. Цифры справа от столбцов обозначают количество этнически различных популяционных выборок, при исследовании которых данный ген был выявлен в результате ПГАА. Трансэтническая группа состояла из китайцев, проживающих в Сингапуре, и европейцев.

активируют протеасомную деградацию белков POT1 и TERF2 соответственно (Codd et al., 2021). АДФ-рибозилазы PARP1 и PARP2 снижают ДНК-связывающую способность белка TERF2 (Dorajoo et al., 2019; Codd et al., 2021).

**Гены, кодирующие белки, участвующие в репликации и/или кэпировании теломер:** 1) ферменты RRM1 и TYMS, участвующие в синтезе дезоксирибонуклеотидтрифосфатов (дНТФ) и тимидилатов, необходимых для синтеза ДНК (Dorajoo et al., 2019; Nersisyan et al., 2019); 2) геликазы RTEL1 и MCM4 (Codd et al., 2013, 2021); 3) белки-субъединицы белка RPA (RPA1 и RPA2), способствующие разрушению G-квадруплексных структур, препятствующих репликации (Codd et al., 2021); 4) белок HNRNPA1, облегчающий кэпирование теломерной ДНК после репликации (Codd et al., 2021).

**Гены, кодирующие белки, влияющие на альтернативный путь удлинения теломер.** Этот независимый от теломеразы механизм (известен как ALT – alternative lengthening of telomere, описание см. в Приложении 5) включает этап рекомбинации между теломерными участками двух молекул ДНК (Sobinoff, Pickett, 2017, 2020). В экспериментах ПГАА было выявлено три гена (см. рис. 4, Приложение 4). Эти гены кодируют SMC6 – белок-активатор ALT (Potts, Yu, 2007), а также два белка-ингибитора ALT: белок ATRX, обладающий хроматин-ремоделлирующей активностью, и эндонуклеазу SLX4 (Sobinoff, Pickett, 2017).

**Гены, кодирующие белки, реагирующие на повреждение ДНК:** пептидаза SENP7 (Li et al., 2020); белок-шаперон BAG6 (Li et al., 2020); DCAF4, взаимодействующий с CUL4-DDB1 лигазой (Mangino et al., 2015); RFWD3, взаимодействующий с белком RPA (replication protein A) (Li et al., 2020).

**Гены, кодирующие белки-компоненты РНК экзосом:** EXOSC6, EXOSC9 (Codd et al., 2021) и MPHOSPH6 (Dorajoo et al., 2019). Функция этих белков значима, поскольку известно, что РНК-компонент теломеразы TERC может подвергаться 3'-процессингу и в этом процессе участвует РНК-экзосомный комплекс (Tseng et al., 2015).

#### Гены-кандидаты человека, идентифицированные в нескольких исследованиях

Как описано выше, мы проанализировали 18 публикаций по ПГАА, направленных на поиск геномных локусов человека, ассоциированных с длиной теломер, и собрали сведения о 270 таких генах (см. Приложение 3). При этом только 16 генов были идентифицированы хотя бы в двух исследованиях (рис. 5).

К числу наиболее часто выявляемых генов относились *TERC* и *TERT*, кодирующие обе компоненты теломеразы, а также *STN1*, кодирующий компонент CST комплекса (идентифицированы в семи, пяти и семи публикациях соответственно). Гены *POT1*, *TERF1* и *TERF2*, кодирующие компоненты шелтеринового комплекса, были выявлены в четырех, трех и двух исследованиях соответственно. В четырех исследованиях были идентифицированы также гены *DCAF4*, *RTEL1*, *NAF1*, контролирующие ответ на повреждение ДНК, репликацию теломер и биогенез теломеразы. Гены *ATM*, *PARP1*, *MPHOSPH6*, *RFWD3*, *SENP7* и *TYMS* были идентифицированы в трех либо двух исследованиях.

Большинство из 16 перечисленных генов выявлено при исследовании популяционных выборок различного этнического происхождения: *TERC* – в выборках, принадлежащих трем этносам (у европейцев, жителей Бангладеш и у китайцев, проживающих в Сингапуре); *DCAF4*,

*MPHOSPH6* и *TYMS* – у европейцев, а также в трансэтнической группе (китайцы, проживающие в Сингапуре и европейцы); *TERT*, *STN1*, *POT1*, *RTEL1*, *NAF1*, *TERF1*, *ATM*, *PARP1* – у двух этносов (европейцев и китайцев, проживающих в Сингапуре).

#### Идентификация генов, имеющих отношение к регуляции длины теломер, по данным интернет-ресурса DAVID

С помощью интернет-ресурса DAVID были найдены термины из словаря GOTERM\_BP\_DIRECT, неслучайно часто ( $FDR < 0.05$ ) связанные с 270 генами человека, ассоциированными с длиной теломер (см. Приложение 3). Шестнадцать терминов, которые обозначают биологические процессы, напрямую контролируемые длиной теломер, перечислены в Приложении 6, остальные пятнадцать терминов – в Приложении 7. С терминами из первой группы (см. Приложение 6) были связаны 30 генов, два из которых (*SIRT6* и *TP53*) мы не относили ранее к группе генов, имеющих биологическую интерпретацию (эти гены представлены в исследовании (Codd et al., 2021) без комментариев относительно их функциональной значимости в контексте регуляции длины теломер). Анализ научных публикаций показал, что белковые продукты обоих генов проявляют свои эффекты в субтеломерных районах хромосом (Tennen et al., 2011; Tutton et al., 2016) и опосредованно могут быть задействованы в регуляции длины теломер.

Далее были рассмотрены гены, связанные со второй группой терминов из словаря GOTERM\_BP\_DIRECT, выявленных при  $FDR < 0.05$  (см. Приложение 7). Среди них найдено 29 генов, не имевших биологической интерпретации (Приложение 8), включая упоминавшиеся ранее *SIRT6* и *TP53*, а также *BRCA1*, *SAMHD1* и *BRCC3*, связанные с наибольшим количеством GO терминов (шесть, четыре и четыре соответственно). По-видимому, гены из полученного таким образом списка тоже могут представлять интерес в контексте регуляции длины теломер.

#### Гены животных, ассоциированные с длиной теломер

Полногеномный поиск локусов и генов, ассоциированных с длиной теломер, проводился у животных трех видов: крупного рогатого скота (*Bos taurus*), домового воробья (*Passer domesticus*) и нематоды (*Caenorhabditis elegans*).

Исследование для вида *Bos taurus* было проведено на 702 животных голштино-фризской породы (Iliska-Warner et al., 2019). В результате ПГАА, выполненного на ДНК из цельной крови, взятой у телок при рождении, было выявлено шесть полиморфных локусов, ассоциированных с длиной теломер, а при анализе ДНК крови телок в момент первой лактации – три других локуса. При анализе локусов количественных признаков (QTL), соответствующих обнаруженным генетическим вариантам, было идентифицировано 14 генов-кандидатов у животных при рождении и 9 генов-кандидатов у животных в момент первой лактации (см. таблицу и Приложение 9). Авторам не удалось найти данных о непосредственном участии выявленных генов в регуляции процессов, влияющих на длину теломер. К числу потенциальных регуляторов ими причислен ген нуклеопорина *NUP93*, кодирующий компонент ядерных пор, поскольку ранее было показано, что у дрожжей нуклеопорина способствуют сайленсингу генов, расположенных на близком расстоянии от теломерных областей (Van de Vosse et al., 2013).

Недавно были опубликованы результаты ПГАА (Perpe et al., 2021), проведенного на птенцах домовых воробьев (*Passer domesticus*), в результате которого найдено 22 гена-кандидата (см. таблицу и Приложение 10). По мнению авторов исследования, в контексте регуляции длины теломер могут быть интересны: 1) ген *WNT9B*, кодирующий белок-компонент сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина, поскольку  $\beta$ -катенин участвует в активации гена *Tert* в эмбриональных стволовых клетках мыши; 2) гены *CDCA4*, *GH* и *GHRHR*, контролирующие пролиферацию, апоптоз и рост организма; 3) ген *RHOF*, участвующий в процессе организации цитоскелета; 4) ген *RNF34* (E3 ubiquitin-protein ligase RNF34), контролирующей убиквитинирование; 5) ген *AQP1*, поскольку белок аквапорин участвует в транспорте оксида азота и активных форм кислорода, способствуя развитию окислительного стресса, что может повлиять на активность теломеразы; 6) ген *SCN4A*, поскольку экспрессия этого гена в стволовых клетках человека коррелирует с длиной теломер.

Проведенный нами анализ показал, что ни один из генов-кандидатов, идентифицированных у коров (23 гена) и домового воробья (22 гена) (см. таблицу), не имел ортологов среди набора, включающего 270 генов, выявленных по данным ПГАА у человека (см. Приложение 3).

Гены животных, ассоциированные с длиной теломер (дополнительные данные представлены в Приложениях 9–11)

Вид организма	Метод / источник ДНК / литературный источник	Гены-кандидаты
<i>Bos taurus</i> (телки голштино-фризской породы)	ПГАА / клетки крови телок / (Iliska-Warner et al., 2019)	При рождении: <i>NUP93</i> , <i>CCSER1</i> , <i>MMRN1</i> , <i>SNCA</i> , <i>GPRIN3</i> , <i>HDGFL1</i> , <i>RF00026</i> , <i>DOK6</i> , <i>RF00001</i> , <i>CCDC102B</i> , <i>TMX3</i> , <i>DSEL</i> , <i>bta-mir-138-2</i> , <i>bta-mir-2284c</i> При первой лактации: <i>PTPRD</i> , <i>CYTL1</i> , <i>MSX1</i> , <i>STX18</i> , <i>NSG1</i> , <i>ACOX3</i> , <i>TRMT44</i> , <i>CPZ</i> , <i>HMX1</i>
<i>Passer domesticus</i> (домовый воробей)	ПГАА / клетки крови птенцов в возрасте 5–14 дней / (Perpe et al., 2021)	<i>FRMD4B</i> , <i>LMOD3</i> , <i>ARL6IP5</i> , <i>UBA3</i> , <i>TMF1</i> , <i>EOGT</i> , <i>AQP1</i> , <i>GHRHR</i> , <i>OXR1</i> , <i>ORAI1</i> , <i>MORN3</i> , <i>KDM2B</i> , <i>RNF34</i> , <i>TMEM120B</i> , <i>RHOF</i> , <i>ANAPC5</i> , <i>SHCBP1</i> , <i>CDCA4</i> , <i>SCN4A</i> , <i>GH</i> , <i>GOSR2</i> , <i>WNT9B</i>
<i>Caenorhabditis elegans</i> (почвенная нематода)	ПГАА с использованием данных полногеномного секвенирования / клетки целых нематод / (Cook et al., 2016)	<i>pot-2</i> ( <i>POT1</i> )*, <i>mms-19</i> ( <i>MMS19</i> ), <i>ZK1127.4</i> ( <i>BCCIP</i> ), <i>ZC487.2</i> , <i>srđ-35</i> , <i>T06D8.3</i> ( <i>PLPPR1</i> , <i>PLPPR5</i> ), <i>ZK783.5</i> , <i>F58F6.3</i> , <i>C12D5.10</i>

\* Для генов вида *C. elegans* в скобках приведены названия ортологических генов человека.



В исследовании на *C. elegans* (Cook et al., 2016) было найдено 9 генов-кандидатов (см. таблицу и Приложение 11). Один из девяти генов, *pot-2*, является ортологом гена *POT1* человека, кодирующего компонент шелтеринового комплекса. Авторы предполагают, что другой ген, *ZK1127.4*, тоже может быть вовлечен в регуляцию длины теломер, поскольку белок ВССР, кодируемый геном-ортологом человека, взаимодействует с белком BRCA2, участвующим в репликации ДНК.

В целом при сопоставлении наборов генов-кандидатов, идентифицированных у человека и других трех видов животных, ортологичные гены почти не выявляются, что может быть связано как с видовыми особенностями регуляции длины теломер, так и с особенностями регуляции на разных этапах онтогенеза, а также принадлежностью образцов ДНК различным тканям и особям различного пола.

### Заключение

В настоящей работе представлена компиляция генов, ассоциированных с длиной теломер по данным ПГАА, которая включает сведения о 270 генах человека (см. Приложение 3), а также о 23, 22 и 9 генах, выявленных у КРС, домового воробья и нематоды (см. таблицу). Рассмотрение функций 52 генов человека, для которых имелась функциональная интерпретация (см. рис. 4, Приложение 4), показало, что на длину теломер могут влиять варианты генов, кодирующих: 1) структурные компоненты теломеразы; 2) белковые компоненты теломерных участков хромосом (шелтериновый комплекс и CST комплекс); 3) белки, участвующие в биогенезе теломеразы и регулирующие ее активность; 4) белки, регулирующие функциональную активность белков шелтеринового комплекса; 5) белки, участвующие в репликации и/или кэпировании теломер; 6) белки, контролирующие альтернативный путь удлинения теломер; 7) белки, реагирующие на повреждение ДНК и отвечающие за репарацию; 8) компоненты РНК экзосом.

Выявлены гены-кандидаты человека, идентифицированные несколькими исследовательскими группами в популяциях различного этнического происхождения: гены, кодирующие компоненты теломеразы (*TERC* и *TERT*), а также ген *STN1*, кодирующий белок CST комплекса (см. рис. 5). По-видимому, полиморфные локусы, затрагивающие функции этих генов, могут быть наиболее надежными маркерами предрасположенности к заболеваниям, связанным с длиной теломер.

Сопоставление данных, полученных в результате ПГАА у человека (см. Приложение 3), с результатами подобных экспериментов, полученными для других видов животных (см. таблицу, Приложения 9–11), подтвердило и расширило представление о сложном полигенном характере регуляции длины теломер. При этом выявлена пара ортологичных генов, кодирующих белок шелтеринового комплекса (*POT1* у человека и *pot-2* у *C. elegans*), что демонстрирует важную биологическую значимость этого гена у разных видов организмов.

Систематизированные нами данные о генах и их функциях могут послужить основой при разработке прогностических критериев патологий человека, для которых показана четкая связь с длиной теломер. Кроме

того, сведения о биологических процессах, влияющих на длину теломер, и генах, контролирующих эти процессы, могут быть использованы для маркер-ориентированной и геномной селекции сельскохозяйственных животных, направленной на повышение продолжительности их хозяйственного использования.

### Список литературы / References

- Aviv A., Shay J.W. Reflections on telomere dynamics and ageing-related diseases in humans. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2018;373(1741):20160436. DOI 10.1098/rstb.2016.0436.
- Bichet C., Bouwhuis S., Bauch C., Verhulst S., Becker P.H., Vedder O. Telomere length is repeatable, shortens with age and reproductive success, and predicts remaining lifespan in a long-lived seabird. *Mol. Ecol.* 2020;29(2):429-441. DOI 10.1111/mec.15331.
- Bizarro J., Bhardwaj A., Smith S., Meier U.T. Nopp140-mediated concentration of telomerase in Cajal bodies regulates telomere length. *Mol. Biol. Cell.* 2019;30(26):3136-3150. DOI 10.1091/mbc.E19-08-0429.
- Chen L., Roake C.M., Galati A., Bavasso F., Micheli E., Saggio I., Schoeftner S., Cacchione S., Gatti M., Artandi S.E., Raffa G.D. Loss of human TGS1 hypermethylase promotes increased telomerase RNA and telomere elongation. *Cell Rep.* 2020;30(5):1358-1372.e5. DOI 10.1016/j.celrep.2020.01.004.
- Chen L.Y., Redon S., Lingner J. The human CST complex is a terminator of telomerase activity. *Nature.* 2012;488(7412):540-544. DOI 10.1038/nature11269.
- Chik H.Y.J., Sparks A.M., Schroeder J., Dugdale H.L. A meta-analysis on the heritability of vertebrate telomere length. *J. Evol. Biol.* 2022;35(10):1283-1295. DOI 10.1111/jeb.14071.
- Clausnitzer M., Dankel S.N., Kim K.-H., Quon G., Meuleman W., Haugen C., Glunk V., Sousa I.S., Beaudry J.L., Puviindran V., Abdennur N.A., Liu J., Svensson P.-A., Hsu Y.-H., Drucker D.J., Mellgren G., Hui C.-Ch., Hauner H., Kellis M. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373:895-907. DOI 10.1056/NEJMoa1502214.
- Codd V., Nelson C.P., Albrecht E., Mangino M., Deelen J., Buxton J.L., Hottenga J.J., Fischer K., Esko T., Surakka I., ... Boomsma D.I., Jarvelin M.R., Slagboom P.E., Thompson J.R., Spector T.D., van der Harst P., Samani N.J. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat. Genet.* 2013; 45(4):422-427. DOI 10.1038/ng.2528.
- Codd V., Wang Q., Allara E., Musicha C., Kaptoge S., Stoma S., Jiang T., Hamby S.E., Braund P.S., Bountziouka V., Budgeon C.A., Denniff M., Swinfield C., Papakonstantinou M., Sheth S., Nanus D.E., Warner S.C., Wang M., Khera A.V., Eales J., Ouwehand W.H., Thompson J.R., Di Angelantonio E., Wood A.M., Butterworth A.S., Danesh J.N., Nelson C.P., Samani N.J. Polygenic basis and biomedical consequences of telomere length variation. *Nat. Genet.* 2021;53(10):1425-1433. DOI 10.1038/s41588-021-00944-6.
- Cook D.E., Zdravljjevic S., Tanny R.E., Seo B., Riccardi D.D., Noble L.M., Rockman M.V., Alkema M.J., Braendle C., Kammenga J.E., Wang J., Kruglyak L., Félix M.A., Lee J., Andersen E.C. The genetic basis of natural variation in *Caenorhabditis elegans* telomere length. *Genetics.* 2016;204(1):371-383. DOI 10.1534/genetics.116.191148.
- Crocco P., De Rango F., Dato S., Rose G., Passarino G. Telomere length as a function of age at population level parallels human survival curves. *Aging (Albany NY).* 2021;13(1):204-218. DOI 10.18632/aging.202498.
- de Lange T. Shelterin-mediated telomere protection. *Annu. Rev. Genet.* 2018;52:223-247. DOI 10.1146/annurev-genet-032918-021921.
- Diotti R., Loayza D. Shelterin complex and associated factors at human telomeres. *Nucleus.* 2011;2(2):119-135. DOI 10.4161/nucl.2.2.15135.
- Dorajoo R., Chang X., Gurung R.L., Li Z., Wang L., Wang R., Beckman K.B., Adams-Haduch J., M Y., Liu S., Meah W.Y., Sim K.S.,



- Lim S.C., Friedlander Y., Liu J., van Dam R.M., Yuan J.M., Koh W.P., Khor C.C., Heng C.K. Loci for human leukocyte telomere length in the Singaporean Chinese population and trans-ethnic genetic studies. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2491. DOI 10.1038/s41467-019-10443-2.
- Egan E.D., Collins K. Biogenesis of telomerase ribonucleoproteins. *RNA.* 2012;18(10):1747-1759. DOI 10.1261/rna.034629.112.
- Fan H.C., Chang F.W., Tsai J.D., Lin K.M., Chen C.M., Lin S.Z., Liu C.A., Harn H.J. Telomeres and cancer. *Life (Basel).* 2021; 11(12):1405. DOI 10.3390/life11121405.
- Ilska-Warner J.J., Psifidi A., Seeker L.A., Wilbourn R.V., Underwood S.L., Fairlie J., Whitelaw B., Nussey D.H., Coffey M.P., Banos G. The genetic architecture of bovine telomere length in early life and association with animal fitness. *Front. Genet.* 2019;10: 1048. DOI 10.3389/fgene.2019.01048.
- Jafri M.A., Ansari S.A., Alqahtani M.H., Shay J.W. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med.* 2016;8(1):69. DOI 10.1186/s13073-016-0324-x.
- Joyce B.T., Zheng Y., Nannini D., Zhang Z., Liu L., Gao T., Kocherginsky M., Murphy R., Yang H., Achenbach C.J., Roberts L.R., Hoxha M., Shen J., Vokonas P., Schwartz J., Baccarelli A., Hou L. DNA methylation of telomere-related genes and cancer risk. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2018;11(8):511-522. DOI 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0413.
- Kong C.M., Lee X.W., Wang X. Telomere shortening in human diseases. *FEBS J.* 2013;280(14):3180-3193. DOI 10.1111/febs.12326.
- Kroustallaki P., Lirussi L., Carracedo S., You P., Esbensen Q.Y., Götz A., Jobert L., Alsøe L., Sætrom P., Gagos S., Nilsen H. SMUG1 promotes telomere maintenance through telomerase RNA processing. *Cell Rep.* 2019;28(7):1690-1702.e10. DOI 10.1016/j.celrep.2019.07.040.
- Li C., Stoma S., Lotta L.A., Warner S., Albrecht E., Allione A., Arp P.P., Broer L., Buxton J.L., Da Silva Couto Alves A., ... Butterworth A.S., Danesh J., Samani N.J., Wareham N.J., Nelson C.P., Langenberg C., Codd V. Genome-wide association analysis in humans links nucleotide metabolism to leukocyte telomere length. *Am. J. Hum. Genet.* 2020;106(3):389-404. DOI 10.1016/j.ajhg.2020.02.006.
- Mangino M., Christiansen L., Stone R., Hunt S.C., Horvath K., Eisenberg D.T., Kimura M., Petersen I., Kark J.D., Herbig U., Reiner A.P., Benetos A., Codd V., Nyholt D.R., Sinnreich R., Christensen K., Nassar H., Hwang S.J., Levy D., Bataille V., Fitzpatrick A.L., Chen W., Berenson G.S., Samani N.J., Martin N.G., Tishkoff S., Schork N.J., Kyvik K.O., Dalgård C., Spector T.D., Aviv A. *DCAF4*, a novel gene associated with leukocyte telomere length. *J. Med. Genet.* 2015; 52(3):157-162. DOI 10.1136/jmedgenet-2014-102681.
- Mangino M., Richards J.B., Soranzo N., Zhai G., Aviv A., Valdes A.M., Samani N.J., Deloukas P., Spector T.D. A genome-wide association study identifies a novel locus on chromosome 18q12.2 influencing white cell telomere length. *J. Med. Genet.* 2009;46(7):451-454. DOI 10.1136/jmg.2008.064956.
- Monaghan P., Ozanne S.E. Somatic growth and telomere dynamics in vertebrates: relationships, mechanisms and consequences. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2018;373(1741):20160446. DOI 10.1098/rstb.2016.0446.
- Nagpal N., Wang J., Zeng J., Lo E., Moon D.H., Luk K., Braun R.O., Burroughs L.M., Keel S.B., Reilly C., Lindsley R.C., Wolfe S.A., Tai A.K., Cahan P., Bauer D.E., Fong Y.W., Agarwal S. Small-molecule PAPD5 inhibitors restore telomerase activity in patient stem cells. *Cell Stem Cell.* 2020;26(6):896-909.e8. DOI 10.1016/j.stem.2020.03.016.
- Nersisyan L., Nikoghosyan M., Genome of the Netherlands consortium, Arakelyan A. WGS-based telomere length analysis in Dutch family trios implicates stronger maternal inheritance and a role for *RRM1* gene. *Sci. Rep.* 2019;9(1):18758. DOI 10.1038/s41598-019-55109-7.
- Oh W., Ghim J., Lee E.W., Yang M.R., Kim E.T., Ahn J.H., Song J. PML-IV functions as a negative regulator of telomerase by interacting with TERT. *J. Cell Sci.* 2009;122(Pt.15):2613-2622. DOI 10.1242/jcs.048066.
- Ohira T., Kojima H., Kuroda Y., Aoki S., Inaoka D., Osaki M., Wanibuchi H., Okada F., Oshimura M., Kugoh H. PITX1 protein interacts with ZCCHC10 to regulate hTERT mRNA transcription. *PLoS One.* 2019;14(8):e0217605. DOI 10.1371/journal.pone.0217605.
- Pepke M.L., Kvalnes T., Lundregan S., Boner W., Monaghan P., Saeffer B.E., Jensen H., Ringsby T.H. Genetic architecture and heritability of early-life telomere length in a wild passerine. *Mol. Ecol.* 2021. DOI 10.1111/mec.16288.
- Podlevsky J.D., Bley C.J., Omana R.V., Qi X., Chen J.J. The telomerase database. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(Database issue):D339-D343. DOI 10.1093/nar/gkm700.
- Potts P.R., Yu H. The SMC5/6 complex maintains telomere length in ALT cancer cells through SUMOylation of telomere-binding proteins. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2007;14(7):581-590. DOI 10.1038/nsmb1259.
- Saxena R., Bjornes A., Prescott J., Dib P., Natt P., Lane J., Lerner M., Cooper J.A., Ye Y., Li K.W., Maubaret C.G., Codd V., Brackett D., Mirabello L., Kraft P., Dinney C.P., Stowell D., Peyton M., Ralhan S., Wander G.S., Mehra N.K., Salpea K.D., Gu J., Wu X., Mangino M., Hunter D.J., De Vivo I., Humphries S.E., Samani N.J., Spector T.D., Savage S.A., Sanghera D.K. Genome-wide association study identifies variants in casein kinase II (*CSNK2A2*) to be associated with leukocyte telomere length in a Punjabi Sikh diabetic cohort. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014;7(3):287-295. DOI 10.1161/CIRCGENETICS.113.000412.
- Schrumpfová P.P., Fajkus J. Composition and function of telomerase-A polymerase associated with the origin of eukaryotes. *Biomolecules.* 2020;10(10):1425. DOI 10.3390/biom10101425.
- Seeker L.A., Underwood S.L., Wilbourn R.V., Dorrens J., Froy H., Holland R., Ilska J.J., Psifidi A., Bagnall A., Whitelaw B., Coffey M., Banos G., Nussey D.H. Telomere attrition rates are associated with weather conditions and predict productive lifespan in dairy cattle. *Sci. Rep.* 2021;11(1):5589. DOI 10.1038/s41598-021-84984-2.
- Sherman B.T., Hao M., Qiu J., Jiao X., Baseler M.W., Lane H.C., Imamichi T., Chang W. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Res.* 2022;50(W1):W216-221. DOI 10.1093/nar/gkac194.
- Snow B.E., Erdmann N., Cruickshank J., Goldman H., Gill R.M., Robinson M.O., Harrington L. Functional conservation of the telomerase protein Est1p in humans. *Curr. Biol.* 2003;13(8):698-704. DOI 10.1016/s0960-9822(03)00210-0.
- Sobinoff A.P., Pickett H.A. Alternative lengthening of telomeres: DNA repair pathways converge. *Trends Genet.* 2017;33(12):921-932. DOI 10.1016/j.tig.2017.09.003.
- Sobinoff A.P., Pickett H.A. Mechanisms that drive telomere maintenance and recombination in human cancers. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2020;60:25-30. DOI 10.1016/j.gde.2020.02.006.
- Stuparević I., Novačić A., Rahmouni A.R., Fernandez A., Lamb N., Primig M. Regulation of the conserved 3'-5' exoribonuclease EXOSC10/Rrp6 during cell division, development and cancer. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2021;96(4):1092-1113. DOI 10.1111/brv.12693.
- Tennen R.I., Bua D.J., Wright W.E., Chua K.F. SIRT6 is required for maintenance of telomere position effect in human cells. *Nat. Commun.* 2011;2:433. DOI 10.1038/ncomms1443.
- Tseng C.K., Wang H.F., Burns A.M., Schroeder M.R., Gaspari M., Baumann P. Human telomerase RNA processing and quality control. *Cell Rep.* 2015;13(10):2232-2243. DOI 10.1016/j.celrep.2015.10.075.
- Tutton S., Azzam G.A., Stong N., Vladimirova O., Wiedmer A., Monteith J.A., Beishline K., Wang Z., Deng Z., Riethman H., McMahon S.B., Murphy M., Lieberman P.M. Subtelomeric p53 bind-

- ing prevents accumulation of DNA damage at human telomeres. *EMBO J.* 2016;35(2):193-207. DOI 10.15252/embj.201490880.
- Van de Vosse D.W., Wan Y., Lapetina D.L., Chen W.M., Chiang J.H., Aitchison J.D., Wozniak R.W. A role for the nucleoporin Nup170p in chromatin structure and gene silencing. *Cell.* 2013;152(5):969-983. DOI 10.1016/j.cell.2013.01.049.
- Vera E., Bernardes de Jesus B., Foronda M., Flores J.M., Blasco M.A. The rate of increase of short telomeres predicts longevity in mammals. *Cell Rep.* 2012;2(4):732-737. DOI 10.1016/j.celrep.2012.08.023.
- Wilbourn R.V., Moatt J.P., Froy H., Walling C.A., Nussey D.H., Boonekamp J.J. The relationship between telomere length and mortality risk in non-model vertebrate systems: a meta-analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2018;373(1741):20160447. DOI 10.1098/rstb.2016.0447.
- Wright W.E., Piatyszek M.A., Rainey W.E., Byrd W., Shay J.W. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells. *Dev. Genet.* 1996;18(2):173-179. DOI 10.1002/(SICI)1520-6408(1996)18:2<173::AID-DVG10>3.0.CO;2-3.
- Zeiger A.M., White M.J., Eng C., Oh S.S., Witonsky J., Goddard P.C., Contreras M.G., Elhawary J.R., Hu D., Mak A.C.Y., Lee E.Y., Keys K.L., Samedy L.A., Risse-Adams O., Magaña J., Huntsman S., Salazar S., Davis A., Meade K., Brigino-Buenaventura E., LeNoir M.A., Farber H.J., Bibbins-Domingo K., Borrell L.N., Burchard E.G. Genetic determinants of telomere length in African American youth. *Sci. Rep.* 2018;8(1):13265. DOI 10.1038/s41598-018-31238-3.

---

**ORCID ID**

E.V. Ignatieva orcid.org/0000-0002-8588-6511  
N.S. Yudin orcid.org/0000-0002-1947-5554  
D.M. Larkin orcid.org/0000-0001-7859-6201

**Благодарности.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-26-00143, <https://rscf.ru/project/22-26-00143/>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 17.11.2022. После доработки 04.12.2022. Принята к публикации 05.12.2022.