

ПРИЛОЖЕНИЯ

к статье Е.В. Игнатъевой, Н.С. Юдина, Д.М. Ларкина
«Компильция и функциональная классификация генов,
ассоциированных с длиной теломер, у человека и других видов животных»

Приложение 1

Примеры неблагоприятных факторов и биологических процессов,
активация которых способствует укорочению теломер

Фактор/процесс	Литературный источник
Облучение ультрафиолетом	Kosmadaki, Gilchrest, 2004
Ошибки в репликации ДНК (в том числе обусловленные сложностью раскручивания теломерной ДНК в ходе репликации)	Paeschke et al., 2010
Активность экзонуклеаз	Pfeiffer, Lingner, 2012
Хронический стресс организма	Monaghan, 2014
Факторы воспалительного процесса	Zhang et al., 2016
Окислительный стресс	Glade, Meguid, 2015
Воздействие токсических веществ	Blackburn et al., 2015; Møller et al., 2018; Kahl, da Silva, 2021
Делеция участка Т-петли в ходе гомологичной рекомбинации и повреждения ДНК	Wang et al., 2004

Литература

- Blackburn E.H., Epel E.S., Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015;350(6265):1193-1198. DOI 10.1126/science.aab3389.
- Glade M.J., Meguid M.M. A glance at ... telomeres, oxidative stress, antioxidants, and biological aging. *Nutrition*. 2015;31(11-12):1447-1451. DOI 10.1016/j.nut.2015.05.018.
- Kahl V.F.S., da Silva J. Inorganic elements in occupational settings: a review on the effects on telomere length and biology. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen*. 2021;872:503418. DOI 10.1016/j.mrgentox.2021.503418.
- Kosmadaki M.G., Gilchrest B.A. The role of telomeres in skin aging/photoaging. *Micron*. 2004;35(3):155-159. DOI 10.1016/j.micron.2003.11.002.
- Møller P., Wils R.S., Jensen D.M., Andersen M.H.G., Roursgaard M. Telomere dynamics and cellular senescence: an emerging field in environmental and occupational toxicology. *Crit. Rev. Toxicol*. 2018;48(9):761-788. DOI 10.1080/10408444.2018.1538201.
- Monaghan P. Organismal stress, telomeres and life histories. *J. Exp. Biol*. 2014;217(Pt.1):57-66. DOI 10.1242/jeb.090043.
- Paeschke K., McDonald K.R., Zakian V.A. Telomeres: structures in need of unwinding. *FEBS Lett*. 2010;584(17):3760-3772. DOI 10.1016/j.febslet.2010.07.007.
- Pfeiffer V., Lingner J. TERRA promotes telomere shortening through exonuclease 1-mediated resection of chromosome ends. *PLoS Genet*. 2012;8(6):e1002747. DOI 10.1371/journal.pgen.1002747.
- Wang R.C., Smogorzewska A., de Lange T. Homologous recombination generates T-loop-sized deletions at human telomeres. *Cell*. 2004;119(3):355-68. DOI 10.1016/j.cell.2004.10.011
- Zhang J., Rane G., Dai X., Shanmugam M.K., Arfuso F., Samy R.P., Lai M.K., Kappei D., Kumar A.P., Sethi G. Ageing and the telomere connection: an intimate relationship with inflammation. *Ageing Res. Rev*. 2016;25:55-69. DOI 10.1016/j.arr.2015.11.006.

Приложение 2

Примеры генов человека, белковые продукты которых участвуют в регуляции активности теломеразы

Название гена*	Функция белков	Литературный источник
<i>HSP90, PTGES3/p23</i>	Взаимодействуют с субъединицей TERT и способствуют связыванию TERT с РНК-субъединицей теломеразы (TERC)	Forsythe et al., 2001
<i>NCL/nucleolin</i>	Локализация компонент теломеразы в ядре	Khurts et al., 2004
<i>RUVBL1/pontin, RUVBL2/reptin</i>	АТФазы, участвующие в сборке теломеразы	Venteicher et al., 2008; Jafri et al., 2016
<i>TENT4B/PAPD5</i>	Неканоническая полимеразы, способствует снижению уровня РНК-компоненты теломеразы (осуществляет олигоаденилирование и тем самым дестабилизирует РНК-компонент теломеразы)	Nagpal et al., 2020
<i>PARN</i>	Рибонуклеаза, участвующая в процессинге РНК-субъединицы теломеразы. Воздействие этой рибонуклеазы защищает субъединицу TERC от деградации	Tseng et al., 2015
<i>DKC1/dyskerin, NAF1, SHQ1, NOP10/NOLA3P, NHP2/NOLA2, GAR1/NOLA1</i>	Процессинг и сборка РНК-субъединицы теломеразы	Egan, Collins, 2012
<i>WRAP53/TCAB1, NOLC1/NOPP140</i>	Перемещение теломеразы в ядре и накопление ее в тельцах Кахаля (Cajal bodies)	Venteicher et al., 2009; Bizarro et al., 2019
<i>SMN1</i>	Взаимодействует с теломеразой в тельцах Кахаля и способствует ее активации	Schrumpfová, Fajkus, 2020
<i>ACD/TPP1/TINT1, SMG6/EST1A</i>	Перемещение теломеразы в район теломер на определенных этапах клеточного цикла в момент репликации ДНК	DeZwaan, Freeman, 2009; Nandakumar, Cech, 2013

* Через косую черту приведены синонимичные названия, если они употреблялись в публикациях.

Литература

- 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.
- DeZwaan D.C., Freeman B.C. The conserved Est1 protein stimulates telomerase DNA extension activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106(41):17337-17342. DOI 10.1073/pnas.0905703106.
- Egan E.D., Collins K. Biogenesis of telomerase ribonucleoproteins. *RNA.* 2012;18(10):1747-1759. DOI 10.1261/rna.034629.112.
- Forsythe H.L., Jarvis J.L., Turner J.W., Elmore L.W., Holt S.E. Stable association of hsp90 and p23, but not hsp70, with active human telomerase. *J. Biol. Chem.* 2001;276(19):15571-15574. DOI 10.1074/jbc.C100055200.
- 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.
- Khurts S., Masutomi K., Delgermaa L., Arai K., Oishi N., Mizuno H., Hayashi N., Hahn W.C., Murakami S. Nucleolin interacts with telomerase. *J. Biol. Chem.* 2004;279(49):51508-51515. DOI 10.1074/jbc.M407643200.
- Nagpal N., Wang J., Zeng J., Lo E., Moon D.H., Luk K., Braun R.O., Burroughs L.M., Keel S.B., Reilly C., Lindley 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.
- Nandakumar J., Cech T. Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2013;14(2):69-82. DOI 10.1038/nrm3505.
- 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.
- 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.
- Venteicher A.S., Abreu E.B., Meng Z., McCann K.E., Terns R.M., Veenstra T.D., Terns M.P., Artandi S.E. A human telomerase holoenzyme protein required for Cajal body localization and telomere synthesis. *Science.* 2009;323(5914):644-648. DOI 10.1126/science.1165357.
- Venteicher A.S., Meng Z., Mason P.J., Veenstra T.D., Artandi S.E. Identification of ATPases pontin and reptin as telomerase components essential for holoenzyme assembly. *Cell.* 2008;132(6):945-957. DOI 10.1016/j.cell.2008.01.019.

Приложение 3

Гены человека, ассоциированные с длиной теломер по данным ПГАА

№ п/п	Название гена*	Gene ID	Этническая принадлежность популяционной выборки	Литературный источник	Функциональная группа гена
1	<i>ABC9</i>	23457	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
2	<i>ABHD16A</i>	7920	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
3	<i>ACAT1</i>	38	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
4	<i>ACD</i>	65057	Europeans	Codd et al., 2021	Шелтериновый комплекс
5	<i>ACY2</i>	98	Europeans	Codd et al., 2013	Без интерпретации
			Trans-ethnic (Singaporean Chinese+European)	Dorajoo et al., 2019	
			Europeans	Codd et al., 2021	
6	<i>ADAP2</i>	55803	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
7	<i>ADARB2</i>	105	South Asian population	Hakobyan et al., 2016	Без интерпретации
8	<i>AP4B1</i>	10717	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
9	<i>AP4B1-AS1</i>	100287722	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
10	<i>APOE</i>	348	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
11	<i>ACTRT3/ARPM1</i>	84517	Europeans	Codd et al., 2010	Без интерпретации
12	<i>ASB13</i>	79754	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
13	<i>ATAD5</i>	79915	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
14	<i>ATIC</i>	471	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
15	<i>ATM</i>	472	Singaporean Chinese	Dorajoo et al., 2019	Регуляция функциональной активности белков шелтеринового комплекса
			Europeans	Li et al., 2020	
			Europeans	Codd et al., 2021	
16	<i>ATP8B4</i>	79895	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
17	<i>ATRX</i>	546	Europeans	Codd et al., 2021	Альтернативный путь удлинения теломер
18	<i>ATXN2</i>	6311	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
19	<i>B3GAT3P1</i>	402146	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
20	<i>BAG6</i>	7917	Europeans	Li et al., 2020	Ответ на повреждение ДНК
21	<i>BANP</i>	54971	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
22	<i>BBS7</i>	55212	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
23	<i>BEST4</i>	266675	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
24	<i>BET1L</i>	51272	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
25	<i>BRCA1</i>	672	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
26	<i>BRCC3</i>	79184	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
27	<i>CARMIL1</i>	55604	Europeans	Li et al., 2020	Без интерпретации
28	<i>CCDC150P1</i>	100420678	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
29	<i>CCDC162P</i>	221262	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
30	<i>CCDC88C</i>	440193	Dutch	Nersisyan et al., 2019	Без интерпретации
31	<i>CCDC96</i>	257236	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
32	<i>CCHCR1</i>	54535	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
33	<i>CCNA2</i>	890	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
34	<i>CDA</i>	978	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
35	<i>CDC37P1</i>	390688	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
36	<i>CDK3</i>	1018	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
37	<i>CEBPA</i>	1050	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
38	<i>CELF4/BRUNOL4</i>	56853	Europeans	Mangino et al., 2009	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
39	<i>CHAF1A</i>	10036	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
40	<i>CHD1L</i>	9557	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
41	<i>CLEC18A</i>	348174	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
42	<i>CLIP1</i>	6249	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
43	<i>COG8</i>	84342	Europeans	Li et al., 2020	Без интерпретации

Продолжение приложения 3

№ п/п	Название гена*	Gene ID	Этническая принадлежность популяционной выборки	Литературный источник	Функциональная группа гена
44	<i>CSNK2A2</i>	1459	Punjabi Sikh	Saxena et al., 2014	Регуляция функциональной активности белков шелтеринового комплекса
45	<i>CSNK2B</i>	1460	Europeans	Li et al., 2020	Регуляция функциональной активности белков шелтеринового комплекса
46	<i>CTC1</i>	80169	Europeans	Mangino et al., 2012	CST комплекс
			Europeans	Codd et al., 2021	
47	<i>CXCR4</i>	7852	Europeans	Levy et al., 2010	Без интерпретации
48	<i>DCAF12</i>	25853	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
49	<i>DCAF4</i>	26094	Europeans	Mangino et al., 2015	Ответ на повреждение ДНК
			Trans-ethnic (Singaporean Chinese+European)	Dorajoo et al., 2019	
			Europeans	Li et al., 2020	
			Europeans	Codd et al., 2021	
50	<i>DHX30</i>	22907	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
51	<i>DIS3</i>	22894	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
52	<i>DKC1</i>	1736	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
53	<i>DKK2</i>	27123	Caucasians from Boston, Denmark, New York, Pittsburgh	Lee et al., 2014	Без интерпретации
54	<i>DMRT1</i>	1761	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
55	<i>DTX2</i>	113878	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
56	<i>EIF3CL</i>	728689	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
57	<i>EIF3C/EIFC3</i>	8663	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
58	<i>ELMO3</i>	79767	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
59	<i>ENOSF1</i>	55556	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
60	<i>EVPL</i>	2125	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
61	<i>EXOSC10</i>	5394	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
62	<i>EXOSC6</i>	118460	Europeans	Codd et al., 2021	РНК экзосомы
63	<i>EXOSC9</i>	5393	Europeans	Codd et al., 2021	РНК экзосомы
64	<i>FAM81A/FA81</i>	145773	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
65	<i>FAM157C</i>	100996541	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
66	<i>FLI1</i>	2313	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
67	<i>FN1</i>	2335	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
68	<i>FNTB</i>	2342	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
69	<i>FRYL</i>	285527	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
70	<i>GAB4</i>	128954	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
71	<i>GATA2</i>	2624	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
72	<i>GATA2-AS1</i>	101927167	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
73	<i>GATC</i>	283459	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
74	<i>GDI2</i>	2665	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
75	<i>GEN1</i>	348654	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
76	<i>GSTO2</i>	119391	Singaporean Chinese	Chang et al., 2021	Без интерпретации
77	<i>HBB</i>	3043	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
78	<i>HLA-DMB</i>	3109	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
79	<i>HLA-DQA1 /HLADQA1</i>	3117	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
80	<i>HNRNPA1</i>	3178	Europeans	Codd et al., 2021	Репликация и/или копирование теломер

Продолжение приложения 3

№ п/п	Название гена*	Gene ID	Этническая принадлежность популяционной выборки	Литературный источник	Функциональная группа гена
81	<i>HSPA1B</i>	3304	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
82	<i>HSPA4</i>	3308	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
83	<i>IKZF1</i>	10320	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
84	<i>IRF5</i>	3663	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
85	<i>JMJD7</i>	100137047	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
86	<i>KBTBD6</i>	89890	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
87	<i>KBTBD7</i>	84078	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
88	<i>KITLG</i>	4254	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
89	<i>KMT5A</i>	387893	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
90	<i>KRT8P12</i>	90133	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
91	<i>LAMTOR5</i>	10542	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
92	<i>LINC00477</i>	144360	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
93	<i>LINC01122</i>	400955	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
94	<i>LINC01252</i>	338817	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
95	<i>LINC01478</i>	101927921	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
96	<i>LINC03015</i> <i>/LOC102723672</i>	102723672	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
97	<i>LOC105374602</i>	105374602	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
98	<i>LOC285766</i>	285766	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
99	<i>LONP2</i>	83752	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
100	<i>LRFN5</i>	145581	African American youth (children and adolescents between 8 and 20 years old)	Zeiger et al., 2018	Без интерпретации
101	<i>LRRC31</i>	79782	Europeans	Codd et al., 2010	Без интерпретации
102	<i>LRRC34</i>	151827	Europeans	Codd et al., 2010	Без интерпретации
103	<i>LRRIQ4</i>	344657	Europeans	Li et al., 2020	Без интерпретации
104	<i>LY6G5C</i>	80741	Europeans	Codd et al., 2010	Без интерпретации
105	<i>MAGEA6</i>	4105	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
106	<i>MAGI3</i>	260425	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
107	<i>MAGT1</i>	84061	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
108	<i>MAP2K2</i>	5605	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
109	<i>MAX</i>	4149	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
110	<i>MBP</i>	4155	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
111	<i>MCM4</i>	4173	Europeans	Codd et al., 2021	Репликация и/или кэпирование теломер
112	<i>MGA</i>	23269	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
113	<i>MIMT1</i>	100073347	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
114	<i>MIR223/mir223</i>	407008	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
115	<i>MNS1</i>	55329	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
116	<i>MOB1B</i>	92597	Europeans	Li et al., 2020	Без интерпретации
117	<i>MON1A</i>	84315	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
118	<i>MPHOSPH6</i>	10200	Europeans	Li et al., 2020	РНК экзосомы
			Europeans	Codd et al., 2021	
			Europeans	Codd et al., 2013	
			Trans-ethnic (Singaporean Chinese+European)	Dorajoo et al., 2019	
119	<i>MPHOSPH9</i>	10198	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
120	<i>MPP1</i>	4354	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации

Продолжение приложения 3

№ п/п	Название гена*	Gene ID	Этническая принадлежность популяционной выборки	Литературный источник	Функциональная группа гена
121	<i>MST1R</i>	4486	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
122	<i>MTOR</i>	2475	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
123	<i>MUC8</i>	100129528	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
124	<i>MXD4</i>	10608	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
125	<i>MYNN</i>	55892	Europeans Europeans Europeans	Li et al., 2020 Codd et al., 2021 Codd et al., 2010	Без интерпретации
126	<i>NAA38</i>	84316	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
127	<i>NAF1</i>	92345	Europeans Europeans Singaporean Chinese Europeans	Li et al., 2020 Codd et al., 2013 Dorajoo et al., 2019 Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
128	<i>NDUFS3</i>	4722	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
129	<i>NFE2</i>	4778	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
130	<i>NFYC</i>	4802	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
131	<i>NFYC-AS1</i>	100130557	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
132	<i>NKX2-3</i>	159296	Trans-ethnic (Singaporean Chinese+European) Europeans	Dorajoo et al., 2019 Codd et al., 2021	Без интерпретации
133	<i>NOC3L</i>	64318	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
134	<i>NOL11</i>	25926	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
135	<i>NOLC1/NOPP140</i>	9221	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
136	<i>NPIP89</i>	100507607	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
137	<i>OCIAD1</i>	54940	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
138	<i>ODF3</i>	113746	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
139	<i>PABPC4</i>	8761	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
140	<i>PABPC4-AS1</i>	101929516	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
141	<i>PAPSS1</i>	9061	Caucasians from Boston, Denmark, New York, Pittsburgh	Lee et al., 2014	Без интерпретации
142	<i>PAR6G</i>	84552	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
143	<i>PARN</i>	5073	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
144	<i>PARP1</i>	142	Europeans Singaporean Chinese Europeans	Li et al., 2020 Dorajoo et al., 2019 Codd et al., 2021	Регуляция функциональной активности белков шелтеринового комплекса
145	<i>PARP2</i>	10038	Europeans	Codd et al., 2021	Регуляция функциональной активности белков шелтеринового комплекса
146	<i>PDF</i>	64146	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
147	<i>PDPR</i>	55066	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
148	<i>PEG3</i>	5178	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
149	<i>PELI2</i>	57161	Caucasian, Hispanic, African and other Americans	Gu et al., 2011	Без интерпретации
150	<i>PIK3C3/VPS34</i>	5289	Europeans Europeans	Mangino et al., 2009 Codd et al., 2021	Без интерпретации
151	<i>PLA2G4B</i>	100137049	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
152	<i>PML</i>	5371	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
153	<i>POGZ</i>	23126	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
154	<i>POLI</i>	11201	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
155	<i>POLN</i>	353497	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации

Продолжение приложения 3

№ п/п	Название гена*	Gene ID	Этническая принадлежность популяционной выборки	Литературный источник	Функциональная группа гена
156	<i>POT1</i>	25913	Singaporean Chinese Europeans Europeans Singaporean Chinese	Dorajoo et al., 2019 Li et al., 2020 Codd et al., 2021 Chang et al., 2021	Шелтериновый комплекс
157	<i>POT1-AS1</i>	401398	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
158	<i>POU5F1</i>	5460	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
159	<i>PPP1CB</i>	5500	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
160	<i>PPP1R36</i>	145376	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
161	<i>PPP4R3A</i>	55671	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
162	<i>PPRC1</i>	23082	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
163	<i>PRDM14</i>	63978	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
164	<i>PRDM7</i>	11105	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
165	<i>PRRC2A</i>	7916	Europeans Europeans	Li et al., 2020 Codd et al., 2021	Без интерпретации
166	<i>PSMB4</i>	5692	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
167	<i>PSMC3</i>	5702	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
168	<i>PXK</i>	54899	Europeans	Pooley et al., 2013	Без интерпретации
169	<i>RAB15</i>	376267	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
170	<i>RAB2B</i>	84932	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
171	<i>RANBP10</i>	57610	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
172	<i>RBM6</i>	10180	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
173	<i>RFWD3</i>	55159	Europeans Europeans	Li et al., 2020 Codd et al., 2021	Ответ на повреждение ДНК
174	<i>RIBC2</i>	26150	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
175	<i>RN7SKP50</i> <i>/RN7SL56P</i>	106480459	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
176	<i>RN7SL597P</i>	106479440	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
177	<i>RNF145</i>	153830	Dutch	Nersisyan et al., 2019	Без интерпретации
178	<i>RNF5</i>	6048	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
179	<i>RNU6-2</i>	103625684	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
180	<i>RPA1</i>	6117	Europeans	Codd et al., 2021	Репликация и/или кэпирование теломер
181	<i>RPA2</i>	6118	Europeans	Codd et al., 2021	Репликация и/или кэпирование теломер
182	<i>RPAP2</i>	79871	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
183	<i>RPL7AP52</i>	100271534	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
184	<i>RRM1</i>	6240	Dutch	Nersisyan et al., 2019	Репликация и/или кэпирование теломер
185	<i>RTEL1</i>	51750	Europeans Singaporean Chinese Europeans Europeans	Codd et al., 2013 Dorajoo et al., 2019 Li et al., 2020 Codd et al., 2021	Репликация и/или кэпирование теломер
186	<i>RUVBL1</i>	8607	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
187	<i>SAMHD1</i>	25939	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
188	<i>SBSPON</i>	157869	Singaporean Chinese	Chang et al., 2021	Без интерпретации
189	<i>SCO2</i>	9997	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
190	<i>SELENBP1</i>	8991	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
191	<i>SENP7</i>	57337	Europeans Europeans	Codd et al., 2021 Li et al., 2020	Ответ на повреждение ДНК
192	<i>SH2B1</i>	25970	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
193	<i>SH2B3</i>	10019	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
194	<i>SH3PXD2A</i>	9644	Singaporean Chinese	Chang et al., 2021	Без интерпретации

Продолжение приложения 3

№ п/п	Название гена*	Gene ID	Этническая принадлежность популяционной выборки	Литературный источник	Функциональная группа гена
195	<i>SHQ1</i>	55164	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
196	<i>SIAH1</i>	6477	Europeans	Codd et al., 2021	Регуляция функциональной активности белков шелтеринового комплекса
197	<i>SIRT6</i>	51548	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации**
198	<i>SLC12A4</i>	6560	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
199	<i>SLC16A4</i>	9122	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
200	<i>SLC2A9</i>	56606	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
201	<i>SLX4</i>	84464	Europeans	Codd et al., 2021	Альтернативный путь удлинения теломер
202	<i>SMARCC1</i>	6599	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
203	<i>SMC1B</i>	27127	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
204	<i>SMC4</i>	10051	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
205	<i>SMC6</i>	79677	Europeans	Codd et al., 2021	Альтернативный путь удлинения теломер
206	<i>SMEK1</i>	55671	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
207	<i>SMG6</i>	23293	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
208	<i>SMUG1</i>	23583	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
209	<i>SMYD4</i>	114826	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
210	<i>SNORA55</i>	677834	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
211	<i>SPOCD1</i>	90853	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
212	<i>SRSF6</i>	6431	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
213	<i>SRSF9</i>	8683	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
214	<i>ST3GAL2</i>	6483	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
215	<i>STAG3</i>	10734	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
216	<i>STK31</i>	56164	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
217	<i>STMN3</i>	50861	Europeans	Li et al., 2020	Без интерпретации
218	<i>STN1/OBFC1</i>	79991	Europeans	Li et al., 2020	CST комплекс
			Europeans	Codd et al., 2021	
			Europeans	Levy et al., 2010	
			Europeans	Codd et al., 2013	
			Europeans	Pooley et al., 2013	
			Singaporean Chinese	Dorajoo et al., 2019	
			Singaporean Chinese	Chang et al., 2021	
219	<i>TADA2B</i>	93624	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
220	<i>TCL1A</i>	8115	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
221	<i>DYNLT4/TCTEX1D4</i>	343521	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
222	<i>TEN1</i>	100134934	Europeans	Codd et al., 2021	CST комплекс
223	<i>TENT2</i>	167153	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
224	<i>TENT4B/PAPD5</i>	64282	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
225	<i>TEP1</i>	7011	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
226	<i>TERC</i>	7012	Europeans	Codd et al., 2010	Компоненты теломеразы
			Europeans	Codd et al., 2013	
			Europeans	Pooley et al., 2013	
			South Asians (Bangladeshi adults)	Delgado et al., 2018	
			Singaporean Chinese	Dorajoo et al., 2019	
			Europeans	Li et al., 2020	
			Europeans	Codd et al., 2021	

Продолжение приложения 3

№ п/п	Название гена*	Gene ID	Этническая принадлежность популяционной выборки	Литературный источник	Функциональная группа гена
227	<i>TERF1</i>	7013	Singaporean Chinese Europeans	Dorajoo et al., 2019 Codd et al., 2021	Шелтериновый комплекс
228	<i>TERF2</i>	7014	Singaporean Chinese Europeans	Chang et al., 2021 Li et al., 2020	Шелтериновый комплекс
229	<i>TERT</i>	7015	Europeans Europeans Singaporean Chinese Europeans	Codd et al., 2013 Pooley et al., 2013 Dorajoo et al., 2019 Li et al., 2020	Компоненты теломеразы
230	<i>TEX9</i>	374618	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
231	<i>TGS1</i>	96764	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
232	<i>THRB</i>	7068	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
233	<i>TINF2</i>	26277	Singaporean Chinese	Dorajoo et al., 2019	Шелтериновый комплекс
234	<i>TK1</i>	7083	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
235	<i>TMED10P2</i>	100129727	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
236	<i>TMEM229A</i>	730130	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
237	<i>TMEM68</i>	137695	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
238	<i>TNFRSF6B</i>	8771	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
239	<i>TNPO3</i>	23534	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
240	<i>TP53</i>	7157	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации**
241	<i>TRIM59</i>	286827	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
242	<i>TRMT1</i>	55621	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
243	<i>TRMT10C</i>	54931	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
244	<i>TRMT61B</i>	55006	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
245	<i>TUFM</i>	7284	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
246	<i>TYMP</i>	1890	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
247	<i>TYMS</i>	7298	Europeans Trans-ethnic (Singaporean Chinese+European)	Codd et al., 2021 Dorajoo et al., 2019	Репликация и/или кэпирование теломер
248	<i>UBE2D2</i>	7322	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
249	<i>UBLCP1</i>	134510	Dutch	Nersisyan et al., 2019	Без интерпретации
250	<i>UBXN6</i>	80700	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
251	<i>UNC80</i>	285175	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
252	<i>UPK3B</i>	105375355	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
253	<i>USP7</i>	7874	Europeans	Codd et al., 2021	Регуляция функциональной активности белков шелтеринового комплекса
254	<i>VIPR2</i>	7434	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
255	<i>VIRMA</i>	25962	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
256	<i>VIRMA-DT</i> <i>/LOC101926977</i>	101926977	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
257	<i>WEE1</i>	7465	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
258	<i>WRAP53</i>	55135	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
259	<i>XPO7</i>	23039	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
260	<i>ZBTB46</i>	140685	Europeans	Li et al., 2020	Без интерпретации
261	<i>ZC3HC1</i>	51530	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
262	<i>ZCCHC10</i>	54819	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности
263	<i>ZCCHC8</i>	55596	Europeans	Codd et al., 2021	Биогенез теломеразы и регуляция ее активности

Окончание приложения 3

№ п/п	Название гена*	Gene ID	Этническая принадлежность популяционной выборки	Литературный источник	Функциональная группа гена
264	ZFH3	463	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
265	ZNF208	7757	Europeans	Codd et al., 2013	Без интерпретации
			Europeans	Li et al., 2020	
			Europeans	Codd et al., 2021	
266	ZNF236	7776	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
267	ZNF257	113835	Europeans	Li et al., 2020	Без интерпретации
			Europeans	Codd et al., 2021	
268	ZNF462	58499	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации
269	ZNF676	163223	Europeans	Li et al., 2020	Без интерпретации
			Europeans	Mangino et al., 2012	
270	ZSCAN5B	342933	Europeans	Codd et al., 2021	Без интерпретации

* Если в статье употреблялось синонимичное название гена, оно приведено через символ косой черты.

** Гены *TP53* и *SIRT6* имеют отношение к процессам регуляции длины теломер по результатам GO анализа (связаны с терминами GO:0051974~negative regulation of telomerase activity и GO:0032206~positive regulation of telomere maintenance соответственно).

Литература

- Chang X., Gurung R.L., Wang L., Jin A., Li Z., Wang R., Beckman K.B., Adams-Haduch J., Meah W.Y., Sim K.S., Lim W.K., Davila S., Tan P., Teo J.X., Yeo K.K., M Y., Liu S., Lim S.C., Liu J., van Dam R.M., Friedlander Y., Koh W.P., Yuan J.M., Khor C.C., Heng C.K., Dorajoo R. Low frequency variants associated with leukocyte telomere length in the Singapore Chinese population. *Commun. Biol.* 2021;4(1):519. DOI 10.1038/s42003-021-02056-7.
- Codd V., Mangino M., van der Harst P., Braund P.S., Kaiser M., Beveridge A.J., Rafelt S., Moore J., Nelson C., Soranzo N., Zhai G., Valdes A.M., Blackburn H., Mateo Leach I., de Boer R.A., Kimura M., Aviv A., Wellcome Trust Case Control Consortium, Goodall A.H., Ouwehand W., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Navis G., Burton P.R., Tobin M.D., Hall A.S., Thompson J.R., Spector T., Samani N.J. Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nat. Genet.* 2010;42(3):197-199. DOI 10.1038/ng.532.
- Codd V., Nelson C.P., Albrecht E., Mangino M., Deelen J., Buxton J.L., Hottenga J.J., Fischer K., Esko T., Surakka I., Broer L., Nyholt D.R., Mateo Leach I., Salo P., Hägg S., Matthews M.K., Palmen J., Norata G.D., O'Reilly P.F., Saleheen D., Amin N., Balmforth A.J., Beekman M., de Boer R.A., Böhringer S., Braund P.S., Burton P.R., de Craen A.J., Denniff M., Dong Y., Douroudis K., Dubinina E., Eriksson J.G., Garlaschelli K., Guo D., Hartikainen A.L., Henders A.K., Houwing-Duistermaat J.J., Kananen L., Karssen L.C., Kettunen J., Klopp N., Lagou V., van Leeuwen E.M., Madden P.A., Mägi R., Magnusson P.K., Männistö S., McCarthy M.I., Medland S.E., Mihailov E., Montgomery G.W., Oostra B.A., Palotie A., Peters A., Pollard H., Pouta A., Prokopenko I., Ripatti S., Salomaa V., Suchiman H.E., Valdes A.M., Verweij N., Viñuela A., Wang X., Wichmann H.E., Widen E., Willemsen G., Wright M.J., Xia K., Xiao X., van Veldhuisen D.J., Catapano A.L., Tobin M.D., Hall A.S., Blakemore A.I., van Gilst W.H., Zhu H., CARDIoGRAM consortium, Erdmann J., Reilly M.P., Kathiresan S., Schunkert H., Talmud P.J., Pedersen N.L., Perola M., Ouwehand W., Kaprio J., Martin N.G., van Duijn C.M., Hovatta I., Gieger C., Metspalu A., 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.
- Delgado D.A., Zhang C., Chen L.S., Gao J., Roy S., Shinkle J., Sabarinathan M., Argos M., Tong L., Ahmed A., Islam T., Rakibuz-Zaman M., Sarwar G., Shahriar H., Rahman M., Yunus M., Jasmine F., Kibriya M.G., Ahsan H., Pierce B.L. Genome-wide association study of telomere length among South Asians identifies a second RTEL1 association signal. *J. Med. Genet.* 2018;55(1):64-71. DOI 10.1136/jmedgenet-2017-104922.

- 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.
- Gu J., Chen M., Shete S., Amos C.I., Kamat A., Ye Y., Lin J., Dinney C.P., Wu X. A genome-wide association study identifies a locus on chromosome 14q21 as a predictor of leukocyte telomere length and as a marker of susceptibility for bladder cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2011;4(4):514-521. DOI 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0063.
- Hakobyan A., Nersisyan L., Arakelyan A. Quantitative trait association study for mean telomere length in the South Asian genomes. *Bioinformatics*. 2016;32(11):1697-1700. DOI 10.1093/bioinformatics/btw027.
- Lee J.H., Cheng R., Honig L.S., Feitosa M., Kammerer C.M., Kang M.S., Schupf N., Lin S.J., Sanders J.L., Bae H., Druley T., Perls T., Christensen K., Province M., Mayeux R. Genome wide association and linkage analyses identified three loci-4q25, 17q23.2, and 10q11.21-associated with variation in leukocyte telomere length: the Long Life Family Study. *Front. Genet.* 2014;4:310. DOI 10.3389/fgene.2013.00310.
- Levy D., Neuhausen S.L., Hunt S.C., Kimura M., Hwang S.J., Chen W., Bis J.C., Fitzpatrick A.L., Smith E., Johnson A.D., Gardner J.P., Srinivasan S.R., Schork N., Rotter J.I., Herbig U., Psaty B.M., Sastrasin M., Murray S.S., Vasani R.S., Province M.A., Glazer N.L., Lu X., Cao X., Kronmal R., Mangino M., Soranzo N., Spector T.D., Berenson G.S., Aviv A. Genome-wide association identifies OBFC1 as a locus involved in human leukocyte telomere biology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(20):9293-9298. DOI 10.1073/pnas.0911494107.
- 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., Deelen J., Fedko I.O., Gordon S.D., Jiang T., Karlsson R., Kerrison N., Loe T.K., Mangino M., Milanesechi Y., Miraglio B., Pervjakova N., Russo A., Surakka I., van der Spek A., Verhoeven J.E., Amin N., Beekman M., Blakemore A.I., Canzian F., Hamby S.E., Hottenga J.J., Jones P.D., Jousilahti P., Mägi R., Medland S.E., Montgomery G.W., Nyholt D.R., Perola M., Pietiläinen K.H., Salomaa V., Sillanpää E., Suchiman H.E., van Heemst D., Willemsen G., Agudo A., Boeing H., Boomsma D.I., Chirlaque M.D., Fagherazzi G., Ferrari P., Franks P., Gieger C., Eriksson J.G., Gunter M., Hägg S., Hovatta I., Imaz L., Kaprio J., Kaaks R., Key T., Krogh V., Martin N.G., Melander O., Metspalu A., Moreno C., Onland-Moret N.C., Nilsson P., Ong K.K., Overvad K., Palli D., Panico S., Pedersen N.L., Penninx B.W.J.H., Quirós J.R., Jarvelin M.R., Rodríguez-Barranco M., Scott R.A., Severi G., Slagboom P.E., Spector T.D., Tjonneland A., Trichopoulou A., Tumino R., Uitterlinden A.G., van der Schouw Y.T., van Duijn C.M., Weiderpass E., Denchi E.L., Matullo G., 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 leucocyte telomere length. *J. Med. Genet.* 2015;52(3):157-162. DOI 10.1136/jmedgenet-2014-102681.
- Mangino M., Hwang S.J., Spector T.D., Hunt S.C., Kimura M., Fitzpatrick A.L., Christiansen L., Petersen I., Elbers C.C., Harris T., Chen W., Srinivasan S.R., Kark J.D., Benetos A., El Shamieh S., Visvikis-Siest S., Christensen K., Berenson G.S., Valdes A.M., Viñuela A., Garcia M., Arnett D.K., Broeckel U., Province M.A., Pankow J.S., Kammerer C., Liu Y., Nalls M., Tishkoff S., Thomas F., Ziv E., Psaty B.M., Bis J.C., Rotter J.I., Taylor K.D., Smith E., Schork N.J., Levy D., Aviv A. Genome-wide meta-analysis points to CTC1 and ZNF676 as genes regulating telomere homeostasis in humans. *Hum. Mol. Genet.* 2012;21(24):5385-5394. DOI 10.1093/hmg/dd3382.
- 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.
- 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.
- Pooley K.A., Bojesen S.E., Weischer M., Nielsen S.F., Thompson D., Amin Al Olama A., Michailidou K., Tyrer J.P., Benlloch S., Brown J., Audley T., Luben R., Khaw K.T., Neal D.E., Hamdy F.C., Donovan J.L., Kote-Jarai Z., Baynes C., Shah M., Bolla M.K., Wang Q., Dennis J., Dicks E., Yang R., Rudolph A., Schildkraut J., Chang-Claude J., Burwinkel B., Chenevix-Trench G., Pharoah P.D., Berchuck A., Eeles R.A., Easton D.F., Dun-

- ning A.M., Nordestgaard B.G. A genome-wide association scan (GWAS) for mean telomere length within the COGS project: identified loci show little association with hormone-related cancer risk. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22(24):5056-5064. DOI 10.1093/hmg/ddt355.
- Saxena R., Bjonnes 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.
- 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.

Приложение 4

Функции 52 генов человека, для которых сведения о функциональной значимости в контексте регуляции длины теломер были предоставлены авторами исследований по ПГАА

№ п/п	Название гена	Этническая принадлежность популяционной выборки	Полиморфный локус	Литературный источник	Функция белка либо РНК, кодируемых геном, и ссылка на публикацию, подтверждающую эту функцию
Компоненты теломеразы					
1	<i>TERC</i>	Europeans	rs12696304	Codd et al., 2010	РНК-компонент теломеразы (Egan, Collins, 2012)
		Europeans	rs16847897	Codd et al., 2010	
		Europeans	rs10936599	Codd et al., 2013	
		Europeans	rs1317082	Pooley et al., 2013	
		South Asians (Bangladeshi adults)	rs12638862	Delgado et al., 2018	
		Singaporean Chinese	rs2293607	Dorajoo et al., 2019	
		Europeans	rs10936600	Li et al., 2020	
		Europeans	rs146546514	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs2293607	Codd et al., 2021	
2	<i>TERT</i>	Europeans	rs2736100	Codd et al., 2013	Субъединица фермента обратной транскриптазы (Egan, Collins, 2012)
		Europeans	rs7726159	Pooley et al., 2013	
		Singaporean Chinese	rs7705526	Dorajoo et al., 2019	
		Europeans	rs7705526	Li et al., 2020	
		Europeans	rs2853677	Li et al., 2020	
		Europeans	5:1303867_CT_C	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs112290073	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs113206288	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs115251750	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs115451758	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs138895564	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs2853677	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs33987166	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs34094720	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs575928023	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs61748181	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs7705526	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs79717857	Codd et al., 2021	
Шелтеринный комплекс					
3	<i>TERF1</i>	Singaporean Chinese	rs28365964	Dorajoo et al., 2019	Компонент шелтеринного комплекса, который связывается с двуцепочечным участком теломеры в форме гомодимера, во взаимодействии с ДНК участвует С-терминальный MYB-домен белка (Bandaria et al., 2016)
		Europeans	rs10112752	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs540491189	Codd et al., 2021	
		Singaporean Chinese	rs79617270	Chang et al., 2021	
4	<i>TERF2</i>	Europeans	rs3785074	Li et al., 2020	Компонент шелтеринного комплекса, который связывается с двуцепочечным участком теломеры в форме гомодимера, во взаимодействии с ДНК участвует С-терминальный MYB-домен белка (Bandaria et al., 2016)
		Europeans	rs528301822	Codd et al., 2021	
5	<i>POT1</i>	Singaporean Chinese	rs7776744	Dorajoo et al., 2019	Компонент шелтеринного комплекса, который специфически связывается с одноцепочечным участком теломеры, а также образует гетеромер с белком ACD/TPP1/TINT1 (Bandaria et al., 2016)
		Europeans	rs59294613	Li et al., 2020	
		Europeans	rs117811540	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs36101328	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs7790856	Codd et al., 2021	
		Singaporean Chinese	rs79314063	Chang et al., 2021	
6	<i>TINF2</i>	Singaporean Chinese	rs41293836	Dorajoo et al., 2019	Компонент шелтеринного комплекса, взаимодействует с TRF1, TRF2, POT1 и TPP1, обеспечивая сборку всего комплекса (Bandaria et al., 2016)
7	<i>ACD</i>	Europeans	rs139438549	Codd et al., 2021	Компонент шелтеринного комплекса, взаимодействует с TINF2/TIN2 и POT1 (Bandaria et al., 2016)
		Europeans	rs142507451	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs28711261	Codd et al., 2021	

Продолжение приложения 4

№ п/п	Название гена	Этническая принадлежность популяционной выборки	Полиморфный локус	Литературный источник	Функция белка либо РНК, кодируемых геном, и ссылка на публикацию, подтверждающую эту функцию
CST комплекс					
8	<i>CTC1</i>	Europeans	rs3027234	Mangino et al., 2012	Белок-компонент CST комплекса. Является самой большой субъединицей комплекса, выполняющей роль платформы для посадки белков STN1 и TRN1. Имеет домены, способные связываться с одноцепочечной ДНК, ДНК-полимеразой/а-праймазой и другими белками (Fan et al., 2021)
		Europeans	rs4724	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs75664430	Codd et al., 2021	
9	<i>STN1</i>	Europeans	rs4387287	Levy et al., 2010	Белок-компонент CST комплекса. Опосредует взаимодействие между CTC1 и TEN1, привлекает и активирует ДНК-полимеразу/а-праймазу (Fan et al., 2021)
		Europeans	rs9420907	Codd et al., 2013	
		Europeans	rs2487999	Pooley et al., 2013	
		Singaporean Chinese	rs12415148	Dorajoo et al., 2019	
		Europeans	rs9419958	Li et al., 2020	
		Europeans	rs10748858	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs182641927	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs9419958	Codd et al., 2021	
10	<i>TEN1</i>	Europeans	rs139620151	Chang et al., 2021	Белок-компонент CST комплекса. Является самой маленькой субъединицей комплекса, стабилизирует взаимодействие между комплексом белков CTC1 и STN1 и одноцепочечной ДНК (Fan et al., 2021)
		Europeans	rs2069536	Codd et al., 2021	
Биогенез теломеразы и регуляция ее активности					
11	<i>ZCCHC10</i>	Europeans	rs72801474	Codd et al., 2021	ZCCHC10 регулирует образование теломеразы на уровне транскрипции: вступает во взаимодействия с транскрипционным фактором PITX1 и подавляет транскрипцию гена <i>TERT</i> (Ohira et al., 2019)
12	<i>DKC1</i>	Europeans	rs4898396	Codd et al., 2021	Сборка и поддержание активности теломеразы (Collins, 2008)
13	<i>NAF1</i>	Europeans	rs7675998	Codd et al., 2013	Сборка теломеразы (белок-шаперон) (Egan, Collins, 2012)
		Singaporean Chinese	rs10857352	Dorajoo et al., 2019	
		Europeans	rs4691895	Li et al., 2020	
		Europeans	rs113580095	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs4435700	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs72631678	Codd et al., 2021	
14	<i>RUVBL1</i>	Europeans	rs9990898	Codd et al., 2021	АТФаза, участвующая в сборке теломеразы (Venteicher et al., 2008)
		Europeans	rs6776756	Codd et al., 2021	
15	<i>SHQ1</i>	Europeans	rs78491606	Codd et al., 2021	Белок-шаперон, участвующий в сборке теломеразы (Grozdanov et al., 2009)
16	<i>TEP1</i>	Europeans	rs3093888	Codd et al., 2021	Компонент теломеразного комплекса, обеспечивающий сборку теломеразы (Chang et al., 2002)
17	<i>WRAP53</i>	Europeans	rs4724	Codd et al., 2021	Компонент теломеразного комплекса, белок, тесно взаимодействующий с теломеразой и поддерживающий ее активность, а также способствующий накоплению теломеразы в тельцах Кахаля (Venteicher et al., 2009)
18	<i>NOLC1/ NOPP140</i>	Europeans	rs4919611	Codd et al., 2021	Транспорт теломеразы из нуклеоплазмы в тельца Кахаля (Bizarro et al., 2019)
19	<i>SMG6</i>	Europeans	rs7218033	Codd et al., 2021	Связывается с теломеразой и одноцепочечной ДНК; в присутствии SMG6 активность теломеразы повышается (Snow et al., 2003)

Продолжение приложения 4

№ п/п	Название гена	Этническая принадлежность популяционной выборки	Полиморфный локус	Литературный источник	Функция белка либо РНК, кодируемых геном, и ссылка на публикацию, подтверждающую эту функцию
20	<i>PML</i>	Europeans	rs5742915	Codd et al., 2021	Одна из изоформ этого белка (PML-IV), взаимодействует с TERT и подавляет активность теломеразы (Oh et al., 2009)
21	<i>PARN</i>	Europeans	rs182059586	Codd et al., 2021	Рибонуклеаза, участвующая в процессинге РНК, входящей в состав теломеразы (Tseng et al., 2015)
22	<i>ZCCHC8</i>	Europeans	rs4758644	Codd et al., 2021	Сборка теломеразы (компонент комплекса NEXT, участвующего в процессинге теломеразной РНК) (Tseng et al., 2015)
23	<i>SMUG1</i>	Europeans	rs79977579	Codd et al., 2021	Процессинг РНК, входящей в состав теломеразы (Kroustallaki et al., 2019)
24	<i>TENT4B/ PAPD5</i>	Europeans Europeans	rs12447324 rs76219171	Codd et al., 2021 Codd et al., 2021	Ингибитор активности теломеразы (осуществляет олигоаденилирование и дестабилизирует РНК-компонент теломеразы) (Nagpal et al., 2020)
25	<i>TGS1</i>	Europeans	rs564224004	Codd et al., 2021	Ингибитор активности теломеразы (гиперметилирует кэп у молекулы TERC и ингибирует ее накопление) (Chen et al., 2020)
26	<i>DIS3</i>	Europeans	rs35017269	Codd et al., 2021	Экзорибонуклеаза, осуществляющая 3'-процессинг РНК-компоненты теломеразы TERC (Tseng et al., 2015)
27	<i>EXOSC10</i>	Europeans	rs187540244	Codd et al., 2021	Компонент РНК экзосом, осуществляет деградацию РНК-компоненты теломеразы (Stuparević et al., 2021)
28	<i>CELF4</i>	Europeans Europeans	rs2162440 rs7235755	Mangino et al., 2009 Mangino et al., 2009	Белок содержит домены, обеспечивающие контакт с РНК, и может участвовать в процессинге, транспорте и поддержании стабильности РНК (Mangino et al., 2009)
Регуляция функциональной активности белков шелтеринового комплекса					
29	<i>CSNK2A2</i>	Punjabi Sikh	rs74019828	Saxena et al., 2014	Способствует фосфорилированию белка TERF1 (одного из белков шелтеринового комплекса), повышает связывание, снижая доступность теломерных участков для теломеразы (Kim et al., 2008)
30	<i>CSNK2B</i>	Europeans	rs2736176	Li et al., 2020	Способствует фосфорилированию белка TERF1 (одного из белков шелтеринового комплекса), повышает связывание, снижая доступность теломерных участков для теломеразы (Kim et al., 2008)
31	<i>ATM</i>	Singaporean Chinese Europeans Europeans Europeans	rs227080 rs228595 rs141379009 rs611646	Dorajoo et al., 2019 Li et al., 2020 Codd et al., 2021 Codd et al., 2021	Серин-треониновая киназа, которая фосфорилирует белок TERF1 (один из белков шелтеринового комплекса) по позиции S367, что ослабляет связь TERF1 с теломерной ДНК, за счет чего облегчается доступность теломерных участков ДНК для теломеразы (Tong et al., 2015)
32	<i>USP7</i>	Europeans	rs11646283	Codd et al., 2021	Деубиквитиназа, которая активирует E3-убиквитин-лигазы, осуществляющие убиквитинирование POT1, одного из белков шелтеринового комплекса, что активирует его протеасомную деградацию (Episkopou et al., 2019)
33	<i>SIAH1</i>	Europeans	rs8053839	Codd et al., 2021	Способствует убиквитинированию и протеасомной деградации TERF2, одного из белков шелтеринового комплекса (Fujita et al., 2010)
34	<i>PARP1</i>	Singaporean Chinese Europeans Europeans	rs3219104 rs3219104 rs932002	Dorajoo et al., 2019 Li et al., 2020 Codd et al., 2021	Способствует поли-АДФ-рибозилированию TERF2, одного из белков шелтеринового комплекса, снижая его ДНК-связывающую способность (Gomez et al., 2006)
35	<i>PARP2</i>	Europeans	rs3093888	Codd et al., 2021	Способствует поли-АДФ-рибозилированию TERF2, одного из белков шелтеринового комплекса, снижая его ДНК-связывающую способность (Dantzer et al., 2004)

Продолжение приложения 4

№ п/п	Название гена	Этническая принадлежность популяционной выборки	Полиморфный локус	Литературный источник	Функция белка либо РНК, кодируемых геном, и ссылка на публикацию, подтверждающую эту функцию
Репликация и/или кэпирование теломер					
36	<i>RRM1</i>	Dutch	rs1042858	Nersisyan et al., 2019	Кодирует каталитическую субъединицу фермента рибонуклеотид-редуктазы, необходимого для синтеза дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (дНТФ), создает локальное повышение концентрации дНТФ на участке репликации (Nersisyan et al., 2019)
37	<i>TYMS</i>	Trans-ethnic (Singaporean Chinese+European)	rs1001761	Dorajoo et al., 2019	Фермент, осуществляющий синтез тимидиндифосфатов, активный в S фазе клеточного цикла, а также на стадии перехода от G2 к M фазе. Таким образом этот фермент поставляет тимидилаты для репликации ДНК и устранения ее повреждений (Anderson et al., 2012)
		Europeans	rs111811424	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs116863223	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs2741181	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs3891167	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs78694226	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs9952504	Codd et al., 2021	
38	<i>RPA1</i>	Europeans	rs5030755	Codd et al., 2021	Субъединица белка RPA, способного связываться с одноцепочечной ДНК теломер вблизи G-квадруплексных структур и способствовать их разрушению. Таким образом RPA облегчает репликацию теломерной ДНК и посадку белков шелтеринового комплекса (Audry et al., 2015; Safa et al., 2016)
		Europeans	rs7218033	Codd et al., 2021	
39	<i>RPA2</i>	Europeans	rs17185038	Codd et al., 2021	Субъединица белка RPA, способного связываться с одноцепочечной ДНК теломер вблизи G-квадруплексных структур и способствовать их разрушению. Таким образом RPA облегчает репликацию теломерной ДНК и посадку белков шелтеринового комплекса (Audry et al., 2015; Safa et al., 2016)
40	<i>HNRNPA1</i>	Europeans	rs79977579	Codd et al., 2021	Обеспечивает кэпирование теломерной ДНК после репликации, способствуя замещению белка RPA на белок POT1 на одноцепочечном участке (Flynn et al., 2011)
41	<i>RTEL1</i>	Europeans	rs755017	Codd et al., 2013	Расплетает Т-петли теломер в ходе репликации ДНК, а также разрушает G-квадруплексные структуры ДНК, т. е. обеспечивает динамику и стабильность теломер (Vannier et al., 2012)
		Singaporean Chinese	rs41309367	Dorajoo et al., 2019	
		Europeans	rs75691080	Li et al., 2020	
		Europeans	rs34978822	Li et al., 2020	
		Europeans	rs73624724	Li et al., 2020	
		Europeans	20:62321690_GAGA_G	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs111527478	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs115610405	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs187013287	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs187577818	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs2259797	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs35640778	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs3761121	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs41308088	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs55765053	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs577449057	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs8114049	Codd et al., 2021	
42	<i>MCM4</i>	Europeans	rs762679	Codd et al., 2021	Геликаза, функционирующая на стадиях инициации и прогрессии репликационной вилки, ее активность регулируется циклинзависимыми киназами в ответ на репликационный стресс, вызванный дефицитом дНТФ (Sheu et al., 2014)

Окончание приложения 4

№ п/п	Название гена	Этническая принадлежность популяционной выборки	Полиморфный локус	Литературный источник	Функция белка либо РНК, кодируемых геном, и ссылка на публикацию, подтверждающую эту функцию
Альтернативный путь удлинения теломер					
43	<i>SMC6</i>	Europeans	rs9752694	Codd et al., 2021	Белковый комплекс SMC5/6 облегчает сумоилирование теломерсвязывающих белков (включая TERF1 и TERF2); это способствует перемещению теломер в тельца PML, где происходит их удлинение по альтернативному механизму (Potts, Yu, 2007)
44	<i>ATRX</i>	Europeans	rs34014897	Codd et al., 2021	Ингибирует альтернативный путь удлинения теломер (взаимодействует с гистоновым шапероном DAXX, что обеспечивает контакт гистона H3.3 с ДНК и облегчает репликацию) (Clynes et al., 2015)
45	<i>SLX4</i>	Europeans	rs80116508	Codd et al., 2021	Ингибирует альтернативный путь удлинения теломер (за счет формирования промежуточного продукта рекомбинации, образующегося во время индуцированного разрывом синтеза теломер) (Sobinoff, Pickett, 2017)
Ответ на повреждение ДНК					
46	<i>BAG6</i>	Europeans	rs2736176	Li et al., 2020	Вовлечен в сигнальные пути, активируемые в ответ на повреждение ДНК (Krenciute et al., 2013)
47	<i>DCAF4</i>	Europeans	rs2535913	Mangino et al., 2015	Взаимодействует с белком DDB1, который является детектором повреждений ДНК (Mangino et al., 2015)
		Trans-ethnic (Singaporean Chinese+European)	rs2302588	Dorajoo et al., 2019	
		Europeans	rs2302588	Li et al., 2020	
		Europeans	rs1007934	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs137901416	Codd et al., 2021	
48	<i>RFWD3</i>	Europeans	rs62053580	Li et al., 2020	Перемещается к участкам поврежденной ДНК, взаимодействуя с белком RPA (replication protein A) (Liu et al., 2011)
		Europeans	rs11866592	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs183553155	Codd et al., 2021	
		Europeans	rs7193541	Codd et al., 2021	
49	<i>SENP7</i>	Europeans	rs55749605	Li et al., 2020	Способствует релаксации хроматина в ответ на повреждение ДНК; осуществляет десумоилирование белка KAP1 и регулирует взаимодействие хроматин-ремоделирующего белка CHD3 с хроматином (Garvin et al., 2013)
		Europeans	rs13062095	Codd et al., 2021	
РНК экзосомы					
50	<i>EXOSC6</i>	Europeans	rs529549411	Codd et al., 2021	Компонент РНК экзосом (Raijmakers et al., 2002)
		Europeans	rs62053340	Codd et al., 2021	
51	<i>EXOSC9</i>	Europeans	rs35500378	Codd et al., 2021	Компонент РНК экзосом (Raijmakers et al., 2002)
52	<i>MPHOSPH6</i>	Trans-ethnic (Singaporean Chinese+European)	rs2967374	Dorajoo et al., 2019	Компонент РНК экзосом (Schilders et al., 2005)
		Europeans	rs7194734	Li et al., 2020	
		Europeans	rs2303262	Codd et al., 2021	

Литература

- Anderson D.D., Woeller C.F., Chiang E.P., Shane B., Stover P.J. Serine hydroxymethyltransferase anchors de novo thymidylate synthesis pathway to nuclear lamina for DNA synthesis. *J. Biol. Chem.* 2012;287(10):7051-7062. DOI 10.1074/jbc.M111.333120.
- Audry J., Maestroni L., Delagoutte E., Gauthier T., Nakamura T.M., Gachet Y., Saintomé C., Géli V., Coulon S. RPA prevents G-rich structure formation at lagging-strand telomeres to allow maintenance of chromosome ends. *EMBO J.* 2015;34(14):1942-1958. DOI 10.15252/embj.201490773.

- Bandaria J.N., Qin P., Berk V., Chu S., Yildiz A. Shelterin protects chromosome ends by compacting telomeric chromatin. *Cell*. 2016;164(4):735-746. DOI 10.1016/j.cell.2016.01.036.
- 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.
- Chang J.T., Chen Y.L., Yang H.T., Chen C.Y., Cheng A.J. Differential regulation of telomerase activity by six telomerase subunits. *Eur. J. Biochem*. 2002;269(14):3442-3450. DOI 10.1046/j.1432-1033.2002.03025.x.
- 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.
- Clynes D., Jelinska C., Xella B., Ayyub H., Scott C., Mitson M., Taylor S., Higgs D.R., Gibbons R.J. Suppression of the alternative lengthening of telomere pathway by the chromatin remodelling factor ATRX. *Nat. Commun*. 2015;6:7538. DOI 10.1038/ncomms8538.
- Collins K. Physiological assembly and activity of human telomerase complexes. *Mech. Ageing Dev*. 2008;129(1-2):91-98. DOI 10.1016/j.mad.2007.10.008.
- Dantzer F., Giraud-Panis M.J., Jaco I., Amé J.C., Schultz I., Blasco M., Koering C.E., Gilson E., Ménissier-de Murcia J., de Murcia G., Schreiber V. Functional interaction between poly(ADP-Ribose) polymerase 2 (PARP-2) and TRF2: PARP activity negatively regulates TRF2. *Mol. Cell. Biol*. 2004;24(4):1595-1607. DOI 10.1128/MCB.24.4.1595-1607.2004.
- Egan E.D., Collins K. Biogenesis of telomerase ribonucleoproteins. *RNA*. 2012;18(10):1747-1759. DOI 10.1261/rna.034629.112.
- Episkopou H., Diman A., Claude E., Viceconte N., Decottignies A. TSPYL5 depletion induces specific death of ALT cells through USP7-dependent proteasomal degradation of POT1. *Mol. Cell*. 2019;75(3):469-482.e6. DOI 10.1016/j.molcel.2019.05.027.
- 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.
- Flynn R.L., Centore R.C., O'Sullivan R.J., Rai R., Tse A., Songyang Z., Chang S., Karlseder J., Zou L. TERRA and hnRNPA1 orchestrate an RPA-to-POT1 switch on telomeric single-stranded DNA. *Nature*. 2011;471(7339):532-536. DOI 10.1038/nature09772.
- Fujita K., Horikawa I., Mondal A.M., Jenkins L.M., Appella E., Vojtesek B., Bourdon J.C., Lane D.P., Harris C.C. Positive feedback between p53 and TRF2 during telomere-damage signalling and cellular senescence. *Nat. Cell Biol*. 2010;12:1205-1212. DOI 10.1038/ncb2123.
- Garvin A.J., Densham R.M., Blair-Reid S.A., Pratt K.M., Stone H.R., Weekes D., Lawrence K.J., Morris J.R. The deSUMOylase SENP7 promotes chromatin relaxation for homologous recombination DNA repair. *EMBO Rep*. 2013;14(11):975-983. DOI 10.1038/embor.2013.141.
- Gomez M., Wu J., Schreiber V., Dunlap J., Dantzer F., Wang Y., Liu Y. PARP1 is a TRF2-associated poly(ADP-ribose)polymerase and protects eroded telomeres. *Mol. Biol. Cell*. 2006;17(4):1686-1696. DOI 10.1091/mbc.e05-07-0672.
- Grozdánov P.N., Roy S., Kittur N., Meier U.T. SHQ1 is required prior to NAF1 for assembly of H/ACA small nucleolar and telomerase RNPs. *RNA*. 2009;15(6):1188-1197. DOI 10.1261/rna.1532109.
- Kim M.K., Kang M.R., Nam H.W., Bae Y.S., Kim Y.S., Chung I.K. Regulation of telomeric repeat binding factor 1 binding to telomeres by casein kinase 2-mediated phosphorylation. *J. Biol. Chem*. 2008;283(20):14144-14152. DOI 10.1074/jbc.M710065200.
- Krenciute G., Liu S., Yucer N., Shi Y., Ortiz P., Liu Q., Kim B.J., Odejimi A.O., Leng M., Qin J., Wang Y. Nuclear BAG6-UBL4A-GET4 complex mediates DNA damage signaling and cell death. *J. Biol. Chem*. 2013;288(28):20547-20557. DOI 10.1074/jbc.M112.443416.
- 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.
- Liu S., Chu J., Yucer N., Leng M., Wang S.Y., Chen B.P., Hittelman W.N., Wang Y. RING finger and WD repeat domain 3 (RFWD3) associates with replication protein A (RPA) and facilitates RPA-mediated DNA damage response. *J. Biol. Chem*. 2011;286(25):22314-22322. DOI 10.1074/jbc.M111.222802.
- 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 leucocyte 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.
- 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.
- 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.
- Raijmakers R., Egberts W.V., van Venrooij W.J., Pruijn G.J. Protein-protein interactions between human exosome components support the assembly of RNase PH-type subunits into a six-membered PNPase-like ring. *J. Mol. Biol.* 2002;323(4):653-663. DOI 10.1016/s0022-2836(02)00947-6.
- Safa L., Gueddouda N.M., Thiébaud F., Delagoutte E., Petrusseva I., Lavrik O., Mendoza O., Bourdoncle A., Alberti P., Riou J.F., Saintomé C. 5' to 3' unfolding directionality of DNA secondary structures by replication protein A: G-QUADRUPLEXES AND DUPLEXES. *J. Biol. Chem.* 2016;291(40):21246-21256. DOI 10.1074/jbc.M115.709667.
- Schilders G., Raijmakers R., Raats J.M., Pruijn G.J. MPP6 is an exosome-associated RNA-binding protein involved in 5.8S rRNA maturation. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(21):6795-6804. DOI 10.1093/nar/gki982.
- Sheu Y.J., Kinney J.B., Lengronne A., Pasero P., Stillman B. Domain within the helicase subunit Mcm4 integrates multiple kinase signals to control DNA replication initiation and fork progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(18):E1899-E1908. DOI 10.1073/pnas.1404063111.
- 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.
- 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.
- Tong A.S., Stern J.L., Sfeir A., Kartawinata M., de Lange T., Zhu X.D., Bryan T.M. ATM and ATR signaling regulate the recruitment of human telomerase to telomeres. *Cell Rep.* 2015;13(8):1633-1646. DOI 10.1016/j.celrep.2015.10.041.
- 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.
- Vannier J.B., Pavicic-Kaltenbrunner V., Petalcorin M.I., Ding H., Boulton S.J. RTEL1 dismantles T loops and counteracts telomeric G4-DNA to maintain telomere integrity. *Cell.* 2012;149(4):795-806. DOI 10.1016/j.cell.2012.03.030.
- Venteicher A.S., Abreu E.B., Meng Z., McCann K.E., Terns R.M., Veenstra T.D., Terns M.P., Artandi S.E. A human telomerase holoenzyme protein required for Cajal body localization and telomere synthesis. *Science.* 2009; 323(5914):644-648. DOI 10.1126/science.1165357.
- Venteicher A.S., Meng Z., Mason P.J., Veenstra T.D., Artandi S.E. Identification of ATPases pontin and reptin as telomerase components essential for holoenzyme assembly. *Cell.* 2008;132(6):945-957. DOI 10.1016/j.cell.2008.01.019.

Приложение 5

Примеры генов человека, белковые продукты которых участвуют в регуляции альтернативного пути удлинения теломер (ALT)*

Название гена	Функция белка	Литературный источник
<i>MRE11, SLX1, SLX4, ERCC4</i>	Экзонуклеазы	Sobinoff, Pickett, 2017, 2020
<i>POLD3, PCNA, RFC1</i>	Субъединица ДНК-полимеразы-дельта, ее кофактор и вспомогательный белок	Sobinoff, Pickett, 2017, 2020
<i>RPA, PSMC3IP/HOP2, MND1</i>	Белки, взаимодействующие с одно- либо двуцепочечной ДНК	Sobinoff, Pickett, 2017, 2020
<i>RAD51</i>	Рекомбиназа	Sobinoff, Pickett, 2017, 2020
<i>BLM</i>	Геликаза	Sobinoff, Pickett, 2017, 2020

* Альтернативный (независимый от теломеразы) механизм удлинения теломер (ALT) реализуется в 10–15 % типов раковых клеток, которые, как известно, митотически очень активны (Sobinoff, Pickett, 2017, 2020). Кроме того, возможность реализации такого независимого от теломеразы механизма ALT показана и для нормальных клеток человека (Bryan et al., 1995, 1997) и животных (Hande et al., 1999; Niida et al., 2000; Hande, 2004), что и обуславливает значимость исследования генов, регулирующих ALT. ALT включает этап рекомбинации между теломерными участками двух молекул ДНК, причем цепь от одной теломерной ДНК должна быть намного длиннее цепи другой теломерной ДНК (Grach, 2011; Sobinoff, Pickett, 2020). Далее более длинная цепь ДНК используется в качестве матрицы для ДНК-полимеразной реакции, за счет чего происходит удлинение короткой цепи ДНК. В роли матрицы для рекомбинационно-опосредованной репликации теломер могут служить: 1) теломерная ДНК других хромосом (гомологичных и негомологичных); 2) более близкие к центромерам участки ДНК этой же хромосомы с теломерными повторами; 3) ДНК экстрахромосомных теломерных повторов (O'Rourke et al., 2019).

Литература

- Bryan T.M., Englezou A., Gupta J., Bacchetti S., Reddel R.R. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. *EMBO J.* 1995;14(17):4240-4248. DOI 10.1002/j.1460-2075.1995.tb00098.x.
- Bryan T.M., Marusic L., Bacchetti S., Namba M., Reddel R.R. The telomere lengthening mechanism in telomerase-negative immortal human cells does not involve the telomerase RNA subunit. *Hum. Mol. Genet.* 1997;6(6):921-926. DOI 10.1093/hmg/6.6.921.
- Grach A.A. Alternative telomere-lengthening mechanisms. *Cytol. Genet.* 2011;45(2):121-130. DOI 10.3103/S0095452711020046.
- Hande M.P. DNA repair factors and telomere-chromosome integrity in mammalian cells. *Cytogenet. Genome Res.* 2004;104(1-4):116-122. DOI 10.1159/000077475.
- Hande M.P., Samper E., Lansdorp P., Blasco M.A. Telomere length dynamics and chromosomal instability in cells derived from telomerase null mice. *J. Cell Biol.* 1999;144(4):589-601. DOI 10.1083/jcb.144.4.589.
- Niida H., Shinkai Y., Hande M.P., Matsumoto T., Takehara S., Tachibana M., Oshimura M., Lansdorp P.M., Furuichi Y. Telomere maintenance in telomerase-deficient mouse embryonic stem cells: characterization of an amplified telomeric DNA. *Mol. Cell. Biol.* 2000;20(11):4115-4127. DOI 10.1128/MCB.20.11.4115-4127.2000.
- O'Rourke J.J., Bythell-Douglas R., Dunn E.A., Deans A.J. ALT control, delete: FANCM as an anti-cancer target in Alternative Lengthening of Telomeres. *Nucleus.* 2019;10(1):221-230. DOI 10.1080/19491034.2019.1685246.
- 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.

Приложение 6

Термины базы Gene Ontology, обозначающие биологические процессы, напрямую контролируемые длиной теломер, и неслучайно часто (FDR < 0.05) связанные с генами человека, представленными в Приложении 3

№ п/п	Термин базы Gene Ontology	Количество генов	Гены	FDR
1	GO:0032211~negative regulation of <u>telomere</u> maintenance via telomerase	12	<i>CTC1, ACD, STN1, TEN1, EXOSC10, TINF2, POT1, TERF1, HNRNPA1, TERF2, TENT4B, PML</i>	2.22E-13
2	GO:0032206~positive regulation of <u>telomere</u> maintenance	10	<i>ACD, RTEL1, SLX4, ATRX, TINF2, POT1, SIRT6*, TERF1, TERF2, PML</i>	6.27E-11
3	GO:0000723~ <u>telomere</u> maintenance	13	<i>CTC1, ACD, RTEL1, STN1, PARP1, RPA1, RPA2, TERF1, TERF2, TERT, RUVBL1, POT1, ATM</i>	9.29E-10
4	GO:0016233~ <u>telomere</u> capping	8	<i>CTC1, ACD, STN1, TEN1, TINF2, POT1, TERF1, TERF2</i>	3.46E-09
5	GO:0007004~ <u>telomere</u> maintenance via telomerase	8	<i>ACD, TERT, TERC, DKC1, RPA1, POT1, TERF1, WRAP53</i>	1.28E-06
6	GO:0032212~positive regulation of <u>telomere</u> maintenance via <u>telomerase</u>	7	<i>ACD, DKC1, PARN, POT1, NAF1, ATM, HNRNPA1</i>	0.00049
7	GO:0051974~negative regulation of <u>telomerase</u> activity	5	<i>TEN1, POT1, TERF1, TP53**, PML</i>	0.001915
8	GO:0032210~regulation of telomere maintenance via <u>telomerase</u>	4	<i>POT1, ATM, TERF2, SMG6</i>	0.00372
9	GO:0051973~positive regulation of <u>telomerase</u> activity	6	<i>ACD, DKC1, PARN, POT1, NAF1, WRAP53</i>	0.004706
10	GO:0061820~ <u>telomeric</u> D-loop disassembly	4	<i>SLX4, POT1, TERF1, TERF2</i>	0.011817
11	GO:0070198~protein localization to chromosome, <u>telomeric</u> region	4	<i>ACD, ATRX, TINF2, TERF2</i>	0.019392
12	GO:1904357~negative regulation of <u>telomere</u> maintenance via telomere lengthening	4	<i>SLX4, PARP1, TERF1, TERF2</i>	0.019392
13	GO:0032202~ <u>telomere</u> assembly	3	<i>ACD, TINF2, POT1</i>	0.030783
14	GO:1904874~positive regulation of <u>telomerase</u> RNA localization to Cajal body	4	<i>SHQ1, DKC1, RUVBL1, NAF1</i>	0.041324
15	GO:0090669~ <u>telomerase</u> RNA stabilization	3	<i>DKC1, PARN, NAF1</i>	0.044238
16	GO:1904872~regulation of <u>telomerase</u> RNA localization to Cajal body	3	<i>EXOSC10, DKC1, PARN</i>	0.044238

Примечание. Термины выявлены с помощью веб-инструмента DAVID с использованием словаря GOTERM_BP_DIRECT. Красным цветом выделены гены *SIRT6* и *TP53*, которые ранее не были отнесены нами к группе генов, имеющих биологическую интерпретацию, поскольку эти гены были представлены в исследовании (Codd et al., 2021) без комментариев относительно их функциональной значимости в контексте регуляции длины теломер. Комментарии по поводу функциональной значимости генов *SIRT6* и *TP53* приведены ниже.

* Ген *SIRT6* опосредованно может быть задействован в регуляции длины теломер. Белок SIRT6 обеспечивает низкий уровень ацетилирования H3K9, сохраняя TPE (telomere position effect), который, в свою очередь, необходим для нормального функционирования теломер. TPE – это подавление (silencing) экспрессии генов, расположенных вблизи теломер, обусловленное эпигенетическими факторами. Оно тем сильнее, чем длиннее теломеры (Tennen et al., 2011; Li et al., 2021).

** Ген *TP53* опосредованно может быть задействован в регуляции длины теломер. Белок TP53 активно связывается с субтеломерными районами хромосом, активирует транскрипцию генов, включая *TERRA* (telomere repeat-containing RNA), и тем самым стабилизирует теломерные участки и предохраняет их от повреждения (Tutton et al., 2016).

Литература

- 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.
- Li X., Liu L., Li T., Liu M., Wang Y., Ma H., Mu N., Wang H. SIRT6 in senescence and aging-related cardiovascular diseases. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:641315. DOI 10.3389/fcell.2021.641315.
- 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.
- 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 binding prevents accumulation of DNA damage at human telomeres. *EMBO J.* 2016;35(2):193-207. DOI 10.15252/embj.201490880.

Приложение 7

Термины базы Gene Ontology, обозначающие биологические процессы, неслучайно часто (FDR < 0.05) связанные с генами человека, представленными в Приложении 3, но не связанные напрямую контролем длины теломер (не содержат слов 'telomerase' либо 'telomerase*')

№ п/п	Термин базы Gene Ontology	Количество генов	Гены	FDR
1	GO:0000724~double-strand break repair via homologous recombination	10	<i>GEN1, SLX4, POLN, RFW3, RPA1, RPA2, ATM, BRCA1, SMC6, SAMHD1</i>	0.000419
2	GO:0006281~DNA repair	16	<i>RRM1, RTEL1, PARP1, PARP2, ATRX, RPA1, BRCA1, CHD1L, SAMHD1, SLX4, CHAF1A, POGZ, RUVBL1, POLI, ATM, WRAP53</i>	0.000479
3	GO:0007049~cell cycle	17	<i>SIAH1, CSNK2A2, BRCA1, IKZF1, BRCC3, TERF1, SMC4, TERF2, TENT4B, ZC3HC1, PPP1CB, CHAF1A, RUVBL1, MCM4, PIK3C3, TP53, BANP</i>	0.000973
4	GO:0006302~double-strand break repair	8	<i>POLN, PARP1, PARP2, ATM, SIRT6, BRCA1, BRCC3, TP53</i>	0.003357
5	GO:0006974~cellular response to DNA damage stimulus	14	<i>CTC1, ATAD5, PARP1, RPA1, PPP4R3A, BRCA1, CHD1L, SMC6, SAMHD1, MTOR, RFW3, CDK3, ATM, TP53</i>	0.003386
6	GO:0071897~DNA biosynthetic process	6	<i>TERT, TERC, POLI, TK1, TYMS, TENT4B</i>	0.00372
7	GO:0006260~DNA replication	9	<i>RRM1, RTEL1, SLX4, CHAF1A, RPA1, POLI, RPA2, MCM4, SAMHD1</i>	0.008962
8	GO:0071044~histone mRNA catabolic process	4	<i>EXOSC10, ATM, TENT2, TENT4B</i>	0.015807
9	GO:0051301~cell division	14	<i>PARD6G, BRCC3, TERF1, SMC4, TENT4B, ZC3HC1, CCNA2, PPP1CB, WEE1, CDK3, POGZ, RUVBL1, PIK3C3, KMT5A</i>	0.041324
10	GO:0006284~base-excision repair	5	<i>SMUG1, PARP2, RPA1, RPA2, SIRT6</i>	0.041324
11	GO:2000001~regulation of DNA damage checkpoint	4	<i>RFWD3, RPA2, BRCA1, BRCC3</i>	0.041324
12	GO:0090399~replicative senescence	4	<i>CTC1, TERT, ATM, TP53</i>	0.044238
13	GO:0034502~protein localization to chromosome	3	<i>STAG3, RPA1, RPA2</i>	0.044238
14	GO:0006401~RNA catabolic process	5	<i>EXOSC6, EXOSC10, DIS3, EXOSC9, PABPC4</i>	0.046073
15	GO:0006364~rRNA processing	8	<i>EXOSC6, EXOSC10, DKC1, DIS3, EXOSC9, NOLC1, NAF1, TENT4B</i>	0.046073

Примечание. Термины выявлены с помощью веб-инструмента DAVID с использованием словаря GOTERM_BP_DIRECT. Красным цветом выделены гены, которые ранее не были отнесены нами к группе генов, имеющих биологическую интерпретацию (представлены в Приложении 3 с комментарием «без интерпретации»).

Приложение 8

Гены, связанные с биологическими процессами, представленными в Приложении 7.

Это гены, не имеющие биологическую интерпретацию (представлены в Приложении 3 с комментарием «без интерпретации», а в Приложении 7 символы этих генов были выделены красным). Красным цветом выделены гены *SIRT6* и *TP53*, которые были выявлены на предыдущем этапе анализа (см. Приложение 7).

№ п/п	Ген	Количество терминов из базы Gene Ontology, с которыми связан ген по данным Приложения 7
1	<i>BRCA1</i>	6
2	<i>SAMHD1</i>	4
3	<i>BRCC3</i>	4
4	<i>TP53</i>	4
5	<i>CHAF1A</i>	3
6	<i>POLI</i>	3
7	<i>POLN</i>	2
8	<i>CHD1L</i>	2
9	<i>POGZ</i>	2
10	<i>SMC4</i>	2
11	<i>ZC3HC1</i>	2
12	<i>PPP1CB</i>	2
13	<i>PIK3C3</i>	2
14	<i>SIRT6</i>	2
15	<i>CDK3</i>	2
16	<i>GEN1</i>	1
17	<i>IKZF1</i>	1
18	<i>BANP</i>	1
19	<i>ATAD5</i>	1
20	<i>PPP4R3A</i>	1
21	<i>MTOR</i>	1
22	<i>TK1</i>	1
23	<i>TENT2</i>	1
24	<i>PAR6G</i>	1
25	<i>CCNA2</i>	1
26	<i>WEE1</i>	1
27	<i>KMT5A</i>	1
28	<i>STAG3</i>	1
29	<i>PABPC4</i>	1

Приложение 9

Генетические варианты и гены-кандидаты крупного рогатого скота, ассоциированные с длиной теломер по данным ПГАА (Ilska-Warner et al., 2019).

Исследованы образцы ДНК из крови, взятой у 702 животных, при этом у 297 животных кровь была исследована как при рождении, так и при первой лактации

№ п/п	Название гена у вида <i>Bos taurus</i>	Название гена-ортолога у человека	Генетический вариант	Комментарий по поводу функции гена по данным (Ilska-Warner et al., 2019)
Длина теломер при рождении				
1	<i>NUP93</i>	<i>NUP93</i>	Hapmap52077-ss46526963	The product encoded by <i>NUD93</i> is an important component of the nuclear pore complex in eukaryotic cells and a target of caspase cysteine proteases that play a central role in programmed cell death by apoptosis (Grandi et al., 1997). A recent study has reported that components of the nuclear pore complex play a key role in sub-telomeric gene silencing and, therefore, in TL (Van De Vosse et al., 2013)
2	<i>bta-mir-138-2</i>	–	Hapmap52077-ss46526963	–
3	<i>CCSER1</i>	<i>CCSER1(FAM190A)</i>	BTA-75768-no-rs*	Deficiency of the coiled-coil serine rich protein 1 has been already associated with a cell division defect in humans and several human cancers (Patel et al., 2013)
4	<i>MMRN1</i>	<i>MMRN1</i>	Hapmap27329-BTC-055310*	–
5	<i>SNCA</i>	<i>SNCA</i>	Hapmap27329-BTC-055310*	–
6	<i>GPRIN3</i>	<i>GPRIN3</i>	Hapmap27329-BTC-055310*	–
		–	Hapmap50091-BTA-75608*	–
7	<i>HDGFL1</i>	<i>HDGFL1</i>	ARS-BFGL-NGS-107030	The hepatoma-derived growth factor protein of families in humans has been associated with cell proliferation after translocation to the nucleus (Kishima et al., 2002) and several forms of cancer (Chen et al., 2015; Shetty et al., 2016; Min et al., 2018)
8	<i>bta-mir-2284c</i>	–	ARS-BFGL-NGS-107030	–
9	<i>RF00026</i>	–	ARS-BFGL-NGS-107030	–
10	<i>DOK6</i>	<i>DOK6</i>	Hapmap38789-BTA-86678	–
11	<i>RF00001</i>	<i>RF00001</i>	Hapmap38789-BTA-86678	–
12	<i>CCDC102B</i>	<i>CCDC102B</i>	Hapmap38789-BTA-86678	The coiled-coil domain containing complexes play a critical role in genome organization and function (Poon, Mekhail, 2011), including the formation of heterochromatic domains within sub-telomeres, which are important for telomere function. Coiled-coil domain containing proteins are age-correlated DNA methylation markers in humans (Park et al., 2016). Interestingly, different members of this protein family (<i>CCDC15</i> , <i>CCDC102B</i>) were identified in close proximity with the SNP markers on chromosomes 29 and 24 associated with telomere length at birth and telomere length during the first lactation in the present study, respectively
13	<i>TMX3</i>	<i>TMX3</i>	Hapmap38789-BTA-86678	–
14	<i>DSEL</i>	<i>DSEL</i>	Hapmap38789-BTA-86678	–
Длина теломер в период первой лактации				
15	<i>PTPRD</i>	<i>PTPRD</i>	ARS-BFGL-NGS-53667	–
16	<i>CYTL1</i>	<i>CYTL1</i>	BTB-00279483	–
17	<i>MSX1</i>	<i>MSX1</i>	BTB-00279483	–
18	<i>STX18</i>	<i>STX18</i>	BTB-00279483	–
19	<i>NSG1</i>	<i>NSG1</i>	BTB-00279483	–
20	<i>ACOX3</i>	<i>ACOX3</i>	BTB-00279483	–
21	<i>TRMT44</i>	<i>TRMT44</i>	BTB-00279483	–
22	<i>CPZ</i>	<i>CPZ</i>	BTB-00279483	–
23	<i>HMX1</i>	<i>HMX1</i>	BTB-00279483	–
		–	ARS-BFGL-NGS-43380	–

Литература

- Chen S.C., Hu T.H., Huang C.C., Kung M.L., Chu T.H., Yi L.N., Huang S.T., Chan H.H., Chuang J.H., Liu L.F., Wu H.C., Wu D.C., Chang M.C., Tai M.H. Hepatoma-derived growth factor/nucleolin axis as a novel oncogenic pathway in liver carcinogenesis. *Oncotarget*. 2015;6(18):16253-16270. DOI 10.18632/oncotarget.3608.
- Grandi P., Dang T., Pané N., Shevchenko A., Mann M., Forbes D., Hurt E. Nup93, a vertebrate homologue of yeast Nic96p, forms a complex with a novel 205-kDa protein and is required for correct nuclear pore assembly. *Mol. Biol. Cell*. 1997;8(10):2017-2038. DOI 10.1091/mbc.8.10.2017.
- 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.
- Kishima Y., Yamamoto H., Izumoto Y., Yoshida K., Enomoto H., Yamamoto M., Kuroda T., Ito H., Yoshizaki K., Nakamura H. Hepatoma-derived growth factor stimulates cell growth after translocation to the nucleus by nuclear localization signals. *J. Biol. Chem.* 2002;277(12):10315-10322. DOI 10.1074/jbc.M111122200.
- Min X., Wen J., Zhao L., Wang K., Li Q., Huang G., Liu J., Zhao X. Role of hepatoma-derived growth factor in promoting de novo lipogenesis and tumorigenesis in hepatocellular carcinoma. *Mol. Oncol.* 2018;12(9):1480-1497. DOI 10.1002/1878-0261.12357.
- Park J.L., Kim J.H., Seo E., Bae D.H., Kim S.Y., Lee H.C., Woo K.M., Kim Y.S. Identification and evaluation of age-correlated DNA methylation markers for forensic use. *Forensic. Sci. Int. Genet.* 2016;23:64-70. DOI 10.1016/j.fsigen.2016.03.005.
- Patel K., Scrimieri F., Ghosh S., Zhong J., Kim M.S., Ren Y.R., Morgan R.A., Iacobuzio-Donahue C.A., Pandey A., Kern S.E. FAM190A deficiency creates a cell division defect. *Am. J. Pathol.* 2013;183(1):296-303. DOI 10.1016/j.ajpath.2013.03.020.
- Poon B.P., Mekhail K. Cohesin and related coiled-coil domain-containing complexes physically and functionally connect the dots across the genome. *Cell Cycle*. 2011;10(16):2669-2682. DOI 10.4161/cc.10.16.17113.
- Shetty A., Dasari S., Banerjee S., Gheewala T., Zheng G., Chen A., Kajdacsy-Balla A., Bosland M.C., Munirathinam G. Hepatoma-derived growth factor: a survival-related protein in prostate oncogenesis and a potential target for vitamin K2. *Urol. Oncol.* 2016;34(11):483.e1-483.e8. DOI 10.1016/j.urolonc.2016.05.027.
- 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.

Приложение 10

Генетические варианты и гены-кандидаты домашнего воробья (*Passer domesticus*), ассоциированные с длиной теломер по данным ПГАА (Рерке et al., 2021).

Было найдено шесть геномных локусов, достоверно ассоциированных с длиной теломер. В таблице представлено 22 гена-кандидата, находящихся в окрестностях этих локусов (± 100 тыс. нуклеотидов)

№ п/п	Название гена, приведенное в статье	Название гена-ортолога человека	Генетический вариант	Функция гена по данным (Рерке et al., 2021) / Комментарий (при наличии)
1	<i>FRMD4B</i> : FERM domain-containing protein 4B (<i>Homo sapiens</i>)	<i>FRMD4B</i>	SNPa17235	Epithelial cell polarity, scaffolding protein
2	<i>LMOD3</i> : Leiomodrin-3 (<i>Homo sapiens</i>)	<i>LMOD3</i>	SNPa17235	Skeletal muscle filaments organization
3	<i>ARL6IP5</i> : PRA1 family protein 3 (<i>Gallus gallus</i>)	<i>ARL6IP5</i>	SNPa17235	Regulates taurine and glutamate transport, apoptosis, oxidative stress
4	<i>UBA3</i> : NEDD8-activating enzyme E1 catalytic subunit (<i>Homo sapiens</i>)	<i>UBA3</i>	SNPa17235	Cell proliferation, protein neddylation
5	<i>TMF1</i> : TATA element modulatory factor (<i>Homo sapiens</i>)	<i>TMF1</i>	SNPa17235	Cell growth, immune response, androgen receptor coactivator
6	<i>EOGT</i> : EGF domain-specific O-linked N-acetylglucosamine transferase (<i>Gallus gallus</i>)	<i>EOGT</i>	SNPa17235	Cell metabolism, developmental signalling
7	<i>AQP1</i> : Aquaporin-1 (<i>Sus scrofa</i>)	<i>AQP1</i>	SNPa429690	Water transport, oxidative stress, cell migration, wound healing, fat metabolism, apoptosis / Аквапорин участвует в транспорте как молекул воды, так и оксида азота и активных форм кислорода, способствуя развитию окислительного стресса, что может повлиять на активность теломеразы (Tamma et al., 2018)
8	<i>GHRHR</i> : Growth hormone-releasing hormone receptor (<i>Homo sapiens</i>)	<i>GHRHR</i>	SNPa429690	Regulation of growth hormone
9	<i>OXR1</i> : Oxidation resistance protein 1 (<i>Homo sapiens</i>)	<i>OXR1</i>	SNPa450086	Oxidative stress protection
10	<i>ORAI1</i> : Calcium release-activated calcium channel protein 1 (<i>Gallus gallus</i>)	<i>ORAI1</i>	SNPa108592	Immune response, calcium transport
11	<i>morn3</i> : MORN repeat-containing protein 3 (<i>Xenopus laevis</i>)	<i>MORN3</i>	SNPa108592	Spermatogenesis in <i>Mus musculus</i> otherwise uncharacterized
12	<i>Kdm2b</i> : Lysine-specific demethylase 2B (<i>Mus musculus</i>)	<i>KDM2B</i>	SNPa108592	Ubiquitination, haematopoietic cell differentiation
13	<i>RNF34</i> : E3 ubiquitin-protein ligase RNF34 (<i>Bos taurus</i>)	<i>RNF34</i>	SNPa108592	Ubiquitination, apoptosis, immune response
14	<i>Tmem120b</i> : Transmembrane protein 120B (<i>Mus musculus</i>)	<i>TMEM120B</i>	SNPa108592	Fat cell differentiation, obesity
15	<i>RHOF</i> : Rho-related GTP-binding protein RhoF (<i>Homo sapiens</i>)	<i>RHOF</i>	SNPa108592	Cell proliferation, migration and polarity, cytoskeleton organization
16	<i>ANAPC5</i> : Anaphase-promoting complex subunit 5 (<i>Gallus gallus</i>)	<i>ANAPC5</i>	SNPa108592	Cell proliferation, ubiquitination
17	<i>SHCBP1</i> : SHC SH2 domain-binding protein 1 (<i>Homo sapiens</i>)	<i>SHCBP1</i>	SNPi16410	Cell proliferation, apoptosis, regulator of fibroblast growth factor, immune response
18	<i>CDCA4</i> : Cell division cycle-associated protein 4 (<i>Homo sapiens</i>)	<i>CDCA4</i>	SNPi16410	Cell proliferation, apoptosis, haematopoiesis
19	<i>SCN4a</i> : Sodium channel protein type 4 subunit alpha (<i>Mus musculus</i>)	<i>SCN4A</i>	SNPa491204	Ion channel activity, muscle contraction, response to oxidative stress / Экспрессия этого гена в стволовых клетках человека коррелирует с длиной теломер (Wang et al., 2017)
20	<i>GH</i> : Somatotropin (<i>Anas platyrhynchos</i>)	<i>GH1</i>	SNPa491204	Regulation of growth hormone, bone maturation

Окончание приложения 10

№ п/п	Название гена, приведенное в статье	Название гена-ортолога человека	Генетический вариант	Функция гена по данным (Perke et al., 2021) / Комментарий (при наличии)
21	<i>GOSR2</i> : Golgi SNAP receptor complex member 2 (<i>Rattus norvegicus</i>)	<i>GOSR2</i>	SNPa491204	Intra-Golgi transport of proteins
22	<i>WNT9B</i> : Protein Wnt-9b (<i>Homo sapiens</i>)	<i>WNT9B</i>	SNPa491204	Wnt/ β -catenin signalling pathway, cranofacial and kidney development / <i>WNT9B</i> кодирует белок-компонент Wnt/ β -катенин сигнального пути, а β -катенин в комплексе с транскрипционным фактором Klf4 взаимодействует с промотором гена Tert и активирует экспрессию этого гена в эмбриональных стволовых клетках мыши (Hoffmeyer et al., 2012). Таким образом, <i>WNT9B</i> может быть вовлечен в регуляцию длины теломер как участник Wnt/ β -катенин сигнального пути

Литература

- Hoffmeyer K., Raggioli A., Rudloff S., Anton R., Hierholzer A., Del Valle I., Hein K., Vogt R., Kemler R. Wnt/ β -catenin signaling regulates telomerase in stem cells and cancer cells. *Science*. 2012;336(6088):1549-1554. DOI 10.1126/science.1218370.
- Perke M.L., Kvalnes T., Lundregan S., Boner W., Monaghan P., Saether B.E., Jensen H., Ringsby T.H. Genetic architecture and heritability of early-life telomere length in a wild passerine. *Mol. Ecol.* 2021;31(23):6360-6381. DOI 10.1111/mec.16288.
- Tamma G., Valenti G., Grossini E., Donnini S., Marino A., Marinelli R.A., Calamita G. Aquaporin membrane channels in oxidative stress, cell signaling, and aging: recent advances and research trends. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018;2018:1501847. DOI 10.1155/2018/1501847.
- Wang H., Zhang K., Liu Y., Fu Y., Gao S., Gong P., Wang H., Zhou Z., Zeng M., Wu Z., Sun Y., Chen T., Li S., Liu L. Telomere heterogeneity linked to metabolism and pluripotency state revealed by simultaneous analysis of telomere length and RNA-seq in the same human embryonic stem cell. *BMC Biol.* 2017;15(1):114. DOI 10.1186/s12915-017-0453-8.

Приложение 11

Генетические варианты и гены-кандидаты нематоды *Caenorhabditis elegans*, ассоциированные с длиной теломер по данным ПГАА с использованием данных полногеномного секвенирования (Cook et al., 2016)

№ п/п	Название гена нематоды	Название гена-ортолога у человека	Функции гена по данным информационного ресурса Entrez Gene (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/) (Maglott et al., 2011)
1	pot-2*	<i>POT1</i>	Enables G-rich strand telomeric DNA binding activity. Involved in negative regulation of telomere maintenance via telomere lengthening and telomere maintenance. Located in chromosome, telomeric region
2	<i>mms-19**</i>	<i>MMS19</i>	Predicted to be involved in iron-sulfur cluster assembly and protein maturation by iron-sulfur cluster transfer. Predicted to be located in cytoplasm; nucleus; and spindle. Predicted to be part of CIA complex. Orthologous to human <i>MMS19</i> (MMS19 homolog, cytosolic iron-sulfur assembly component). FOR HUMAN: Enables estrogen receptor binding activity and transcription coactivator activity. Involved in several processes, including iron-sulfur cluster assembly; positive regulation of nucleobase-containing compound metabolic process; and protein maturation by iron-sulfur cluster transfer. Located in cytosol; nucleoplasm; and spindle. Part of CIA complex and MMXD complex
3	<i>ZK1127.4***</i>	<i>BCCIP</i> (BRCA2 and CDKN1A interacting protein)	Predicted to be active in nucleus. Orthologous to human BCCIP (BRCA2 and CDKN1A interacting protein)
4	<i>ZC487.2</i>	–	Predicted to be located in membrane. Predicted to be integral component of membrane
5	<i>srd-35</i>	–	Predicted to be located in membrane. Predicted to be integral component of membrane
6	<i>T06D8.3**</i>	<i>PLPPR1</i> , <i>PLPPR5</i>	Predicted to enable lipid phosphatase activity and phosphatidate phosphatase activity. Predicted to be involved in phospholipid dephosphorylation; phospholipid metabolic process; and signal transduction. Predicted to be located in membrane. Predicted to be integral component of membrane. Predicted to be integral component of plasma membrane. Orthologous to several human genes including PLPPR1 (phospholipid phosphatase related 1) and PLPPR5 (phospholipid phosphatase related 5)
7	<i>ZK783.5</i>	–	Uncharacterized protein
8	<i>F58F6.3</i>	–	Uncharacterized protein
9	<i>C12D5.10</i>	–	Uncharacterized protein (DUF19 domain-containing protein UniProt: Q17932_CAEL)

Примечание. На первом этапе исследования был выявлен участок на хромосоме 2, содержащий генетические варианты, достоверно ассоциированные с длиной теломер. Далее в пределах этого участка было найдено девять генов, содержащих несинонимичные нуклеотидные замены, наличие которых коррелировало с длиной теломер. Для четырех из этих девяти генов *C. elegans* (*pot-2*, *ZK1127.4*, *mms-19* и *T06D8.3*) известны гены-ортологи у человека. Комментарии по поводу функциональной значимости генов *pot-2* и *ZK1127.4* приведены ниже.

* *pot-2* является ортологом гена *POT1* человека (Raices et al., 2008), кодирующего компонент шелтеринового комплекса.

** Гены *mms-19* и *T06D8.3* также имеют ортологи у человека, однако функция этих ортологических генов не связана с теломерами.

*** Функция гена *ZK1127.4* представляет интерес в контексте регуляции длины теломер. Известно, что у человека имеется ортолог этого гена, *BCCIP*. Кодируемый этим геном белок взаимодействует с белком BRCA2. В свою очередь белок BRCA2 способен связываться с G-квадруплексными структурами, которые могут формироваться на одной из цепей ДНК в ходе репликации теломерных участков. Такое взаимодействие предохраняет ДНК от расщепления нуклеазой MRE11 (Lee et al., 2022). Таким образом, ген *ZK1127.4* у *C. elegans* может быть вовлечен в регуляцию длины теломер.

Литература

- Cook D.E., Zdraljevic 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.
- Lee J., Sung K., Joo S.Y., Jeong J.H., Kim S.K., Lee H. Dynamic interaction of BRCA2 with telomeric G-quadruplexes underlies telomere replication homeostasis. *Nat. Commun.* 2022;13(1):3396. DOI 10.1038/s41467-022-31156-z.
- Maglott D., Ostell J., Pruitt K.D., Tatusova T. Entrez Gene: gene-centered information at NCBI. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(Database issue):D52-D57. DOI 10.1093/nar/gkq1237.
- Raices M., Verdun R.E., Compton S.A., Haggblom C.I., Griffith J.D., Dillin A., Karlseder J. *C. elegans* telomeres contain G-strand and C-strand overhangs that are bound by distinct proteins. *Cell*. 2008;132(5):745-757. DOI 10.1016/j.cell.2007.12.039.