

<https://doi.org/10.21603/2074-9414-2025-4-2601>  
<https://elibrary.ru/JDVENF>

Оригинальная статья  
<https://fppt.ru>

## Диспергированные и тандемные повторы в геномах и генах некоторых видов млекопитающих



Г. Ю. Косовский<sup>ORCID</sup>, Т. Т. Глазко\*<sup>ORCID</sup>

Научно-исследовательский институт пушного звероводства и кролиководства  
имени В. А. Афанасьева<sup>ORCID</sup>, пос. Родники, Россия

Поступила в редакцию: 12.08.2025

Принята после рецензирования: 05.09.2025

Принята к публикации: 07.10.2025

\*e-mail: [tglazko@rambler.ru](mailto:tglazko@rambler.ru)

© Г. Ю. Косовский, Т. Т. Глазко, 2025



### Аннотация.

Развитие методов геномного и геномного редактирования повышает актуальность прогноза и уменьшения вероятности нецелевых, плейотропных последствий. Одним из таких направлений может быть оценка структурно-функциональных особенностей геномных мишеней редактирования по наиболее полиморфным геномным элементам, таким как транспозоны. Цель исследования – выявить распределения транспозонов в генах, наиболее часто выбираемых в качестве мишеней геномного редактирования, и на их флангах у разных видов млекопитающих.

Исследование выполнялось на геномных последовательностях человека (*Homo sapiens*), крупного рогатого скота (*Bos taurus*), домашнего кролика (*Oryctolagus cuniculus*) и домашней мыши (*Mus musculus*) белок-кодирующих генов миостатина (*mstn*), меланофилина (*mlph*), рецептора лептина (*lepr*), белка ремоделинга хроматина (хромосома X, *atrx*), генов эволюционно консервативной петли хроматина (фактор регуляции транскрипции – *auts2*, N-ацетилгалактозаминилтрансфераза – *galnt17*, кальций связывающий белок 1 – *caln1*), а также их флангов. Распределение транспозонов оценивали с использованием программы RepeatMasker, статистическую обработку выполняли с применением программы Jamovi. Рассматривались следующие геновые и геномные особенности: частота встречаемости разных типов диспергированных повторов, доминирующих у предковых видов млекопитающих и затем вытесненных молодыми вариантами; зависимость частоты встречаемости разных повторов от локализации в аутосомах и хромосоме X, функциональной принадлежности групп генов, их локализации в общей и разных хромосомах, перекрытия генов.

Выявлены отличия по частотам встречаемости «древних» и «молодых» транспозонов между человеком, крупным рогатым скотом и грызунами, по-видимому, связанные с разной скоростью смены поколений; обнаружены ассоциации между функциями белков и консервативностью генетического сцепления между кодирующими их генами; генетически сцепленные гены у разных видов отличались по обогащенности «древними» транспозонами, что, предположительно, ассоциировано с видоспецифичными различиями в защищенности от транспозиций соответствующих геномных районов.

Полученные данные о видо- и ген-специфичных особенностях распределения транспозонов необходимо учитывать в целях предупреждения нежелательных эффектов редактирования соответствующих геномных районов.

**Ключевые слова.** Геномное редактирование, генетическое сцепление, хроматиновая петля, эволюционная консервативность, «древние» и «молодые» транспозоны, человек, крупный рогатый скот, домашний кролик, домашняя мышь

**Финансирование.** Исследование поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 075-00503-25-02).

**Для цитирования:** Косовский Г. Ю., Глазко Т. Т. Диспергированные и тандемные повторы в геномах и генах некоторых видов млекопитающих. Техника и технология пищевых производств. 2025. Т. 55. № 4. С. 687–709. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2025-4-2601>

## Dispersed and Tandem Repeats in Genomes and Genes of Some Mammalian Species



Gleb Yu. Kosovsky<sup>ORCID</sup>, Tatiana T. Glazko\*<sup>ORCID</sup>

Scientific Research Institute of Fur Farming and Rabbit Breeding<sup>ORCID</sup>, Rodniki, Russia

Received: 12.08.2025  
Revised: 05.09.2025  
Accepted: 07.10.2025

\*e-mail: [tglazko@rambler.ru](mailto:tglazko@rambler.ru)  
© G.Yu. Kosovsky, T.T. Glazko, 2025



### Abstract.

Gene and genome editing improves the prognosis by preventing non-target or pleiotropic consequences. Genomic editing targets can be assessed by localizing their structural and functional traits on the most polymorphic genomic elements, e.g., by transposons. This research clarified the distribution of transposons in the most popular gene editing targets and on their flanks in different mammalian species.

The study covered the genomic sequences of humans (*Homo sapiens*), cattle (*Bos taurus*), domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*), and house mice (*Mus musculus*). It involved the protein-coding genes of myostatin (*mstn*), melanophilin (*mlph*), leptin receptor (*lepr*), X-localized chromatin remodeling protein (*atrx*), and three genes in the evolutionarily conserved chromatin loop (transcription regulation factor – *auts2*, N-acetylgalactosaminyl transferase – *galnt17*, calcium binding protein 1 – *caln1*), as well as at least four genes on their flanks. The distribution of transposons was estimated using RepeatMasker; the statistical processing relied on the Jamovi software. The analysis was conducted for the following gene and genomic traits: 1) the frequency of dispersed repeats that were dominant in ancestral species to be displaced by later varieties; 2) the correlation between the frequency and the localization in autosomes and chromosome X, the functional affiliation of gene groups, their localization in the same and different chromosomes, and gene overlap.

The differences in the frequencies of ancient and young transposons between humans, cattle, and rodents were associated with different rates of generational exchange. The research also revealed some links between the protein functions and the conservatism of genetic linkage. The blocks of genetically linked genes across the species differed in ancient transposons, which depended on the species-specific differences in the protection of the corresponding genomic regions from transpositions.

The data on species- and gene-specific traits of transposons distribution may help to prevent undesirable pleiotropic effects of genetic modifications.

**Keywords.** Gene editing, genetic linkage, chromatin loop, evolutionary conservatism, ancient and young transposons, *Homo sapiens*, *Bos taurus*, *Oryctolagus cuniculus*, *Mus musculus*

**Funding.** The study is supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (state agreement No. 075-00503-25-02).

**For citation:** Kosovsky GYu, Glazko TT. Dispersed and Tandem Repeats in Genomes and Genes of Some Mammalian Species. Food Processing: Techniques and Technology. 2025;55(4):687–709. (In Russ.) <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2025-4-2601>

### Введение

Количество работ по редактированию генов и геномов у разных организмов резко увеличилось, центральными областями исследований в них являются медицинские проблемы и попытки увеличить эффективность ведения сельского хозяйства. Разрабатываются новые методы, расширяются знания о структуре генома, возможностях увеличения точности и предупреждения нежелательных последствий. Основным направлением являются разработки на платформе CRISPR. Идентифицированы нуклеазы, позволяющие адресно изменять ДНК в различных организмах; разработаны новые методы доставки их носителей к соответствующим мишеням, возможности не только

адресного разрушения генов (нокаут), но и изменений регуляции их экспрессии (нокап, нокдаун и эпигенетическая модификация), точной вставки (нок-ин) и коррекции.

Прежде основным направлением в похожих исследованиях были проблемы увеличения точности адресной модификации и предупреждения нецелевых повреждений ДНК [1, 2]. В то же время вопросы нежелательных последствий генного редактирования остаются недостаточно исследованными из-за структурно-функциональных особенностей самих мишеней редактирования, несмотря на очевидные ограничения в фенотипических характеристиках и видовом разнообразии сельскохозяйственных животных,

успешно редактируемых до настоящего времени [3–5]. Связанные с особенностями геномной и геномной организации методы прогноза последствий геномного и геномного редактирования остаются недостаточно развитыми. К примерам попыток такого прогноза относятся работы, рассматривающие возможность нецелевых повреждений ДНК на основании регулярности распределения отдельных геномных фрагментов [6]. Однако эти работы носят скорее не прикладной, а поисковый характер.

Проблемы геномного редактирования сельскохозяйственных животных традиционно усложняются тем, что большинство фенотипических признаков являются количественными и полигенными, со сложной иерархией межгеномных взаимодействий. Кроме того, нежелательные фенотипические последствия геномного и геномного редактирования, как правило, не публикуются. Исключением является созданный Международным консорциумом по фенотипированию мышей (IMPC). Веб-портал предоставляет курируемые, интегрированные и проанализированные данные фенотипирования нокаутных мышей, состоящие из 85 млн точек данных и более 9500 статистически значимых совпадений фенотипов, сопоставленных с заболеваниями человека [7]. Но до сих пор остается неизвестным, насколько допустимо переносить результаты, полученные на доменной мышце, на другие виды млекопитающих. Более того, имеются данные, свидетельствующие о существенных отличиях между геномами человека и доменной мыши в скорости обновления, в частности, по различным транспозонам [8].

Транспозоны являются ключевыми факторами как организации архитектуры генетического материала в пространстве интерфазного ядра, так и программ геномной экспрессии, лежащими в основах фенотипической изменчивости. Описано два основных способа, с помощью которых транспозоны регулируют экспрессию генов. Во-первых, транспозоны содержат цис-регуляторные последовательности со внутренними регуляторными свойствами для экспрессии генов, что делает их потенциальными факторами для регуляции экспрессии генов хозяина. Цис-регуляторные сайты, полученные из транспозонов, находятся в промоторных и энхансерных элементах. Они обеспечивают сайты связывания для широкого спектра трансдействующих факторов, особенно факторов регуляции транскрипции, так же как и формирования последовательностей кодирующих генов. Во-вторых, транспозоны кодируют регуляторные РНК, включая такие производные транспозонов, как miRNA, длинные некодирующие РНК (lncRNA) и ряд других [9–13]. Накопленные данные позволяют полагать, что геномные и геномные особенности распределения транспозонов при подборе генов-мишеней редактирования могут иметь разные фенотипические последствия в зависимости от их представленности в геномной области редактирования.

Выполненные авторами исследования по геномному редактированию у домашнего кролика гена рецептора лептина (*lepr*) [14], а также генов миостатина (*mstn*) и N-ацетилгалактозаминилтрансферазы (*galnt17*) позволили выявить различия в выживаемости потомства отредактированных кроликов (неопубликованные данные). Предварительные данные показывают, что кролики, отредактированные по гену *galnt17*, имеют повреждения, в частности лицевого черепа; по гену *mstn* – гибнут в раннем постнатальном периоде. Животные, отредактированные по гену *lepr*, произвели потомство F1.

Ген *mlph*, например у домашнего кролика, вовлечен в повышенную изменчивость окраса domestцированных млекопитающих, по сравнению с близкородственными дикими видами [15].

Учитывая данные о том, что в эволюционно нестабильных по генетическому сцеплению блоках генов (ESB) обнаруживается высокая плотность транспозонов и микросателлитных локусов [16, 17], можно ожидать, что редактирование генов, лежащих в таких блоках, будут отличаться от принадлежащих к блокам HSB относительно пониженными плейотропными эффектами и повышенной плотностью локализации транспозонов.

В фенотипических последствиях геномного редактирования, например гена *mstn* домашнего кролика, принимают участие регуляторные РНК – производные транспозонов, такие как кольцевая РНК и lncRNA [18].

В настоящей работе выполнены сравнения распределения диспергированных и tandemных повторов в генах *mstn*, *lepr*, *mlph* (успешно редактируемые у птиц [19]); трех генов, входящих в общую хроматиновую петлю у разных видов (фактор регуляции транскрипции – *auts2*, N-ацетилгалактозаминилтрансфераза – *galnt17*, кальций связывающий белок 1 – *caln1*); гена, локализованного в хромосоме X, кодирующего белок ремоделинга хроматина *atrx* (с относительно повышенным присутствием диспергированных повторов в связи с инактивацией у млекопитающих одной из хромосом X [8]).

По данным IMPC, последствия нокаута этих генов у доменной мыши существенно отличаются от гена к гену: *atrx* приводит к эмбриональной летальности; *mlph* – протестировано 9 физиологических систем, нет повреждений; *galnt17* – протестировано 24 системы, обнаружены поведенческие изменения; *mstn* – протестировано 17 систем, изменения выявлены в 7; *lepr* – из 17 протестированных систем изменено 11. В исследованиях последствий нокаута *calnt17* у потомков мышей, полученных от скрещиваний лабораторных линий C57BL/6J × C3H/He F1 [20], авторы подчеркивают невозможность получения гомозигот по нокауту *calnt17* у линейных мышей C57BL/6J в связи с их массовой гибелью. Это произошло только у потомков мышей межлинейного скрещивания C57BL/6J × C3H/He F1. Такая зависимость от генотипической среды летальности нокаута по гену *calnt17* свидетельствует о сложности геномных сетей с его участием.

Цель исследования – установить генные и геномные отличия распределения ключевых для регуляции генной экспрессии транспозонов у представителей разных отрядов млекопитающих (человек, крупный рогатый скот, домашний кролик и домовая мышь), что может быть существенным для учета особенностей мишеней при геномном редактировании.

#### Объекты и методы исследования

Данные за 2024 г. взяты из Национального центра по биотехнологической информации (США), включенные в исследования: по генам человека версия *Homo sapiens* (human) GRCh38.p14 (GCF\_000001405.40) ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/GCF\\_000001405.40/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/GCF_000001405.40/)), крупного рогатого скота – версия *Bos taurus* (domestic cattle) ARS-UCD1.3 (GCF\_002263795.3) ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/GCF\\_002263795.2/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/GCF_002263795.2/)), домашнего кролика – версия *Oryctolagus cuniculus* (rabbit) mOryCun1.1 (GCF\_964237555.1) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100343360>), домовой мыши – версия *Mus musculus* (house mouse) RS\_2024\_02 – GRCm39 (GCF\_000001635.27) ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gdv/browser/genome/?id=GCF\\_000001635.27](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gdv/browser/genome/?id=GCF_000001635.27)).

С помощью программы RepeatMasker Института системной биологии (США) рассчитано количество неавтономных коротких диспергированных повторов SINE (short interspersed nuclear elements), автономных длинных диспергированных повторов LINE (long interspersed nuclear elements), эндогенных ретровирусов с длинными терминальными повторами (long terminal repeats – LTR, endogenous retroviruses – ERV), ДНК транспозоны (далее обозначенные как DNA) и микросателлиты (short tandem repeats – STR) – tandemные повторы с длиной элементарной единицы повтора в пределах от 1 до 6 пар нуклеотидов (п.н.). Повторы рассчитывались для каждого гена отдельно: для человека с использованием версии *Homo sapiens* – RepeatMasker Version 406; для крупного рогатого скота – *Bos taurus* – RepeatMasker Version 405; для домашнего кролика – *Oryctolagus cuniculus* – RepeatMasker Version 405; для домовой мыши – *Mus musculus* – RepeatMasker Version 405 [21].

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Jamovi и Excel.

#### Результаты и их обсуждение

**Функциональные ассоциации генов, генетически сцепленных с генами – потенциальными мишенями геномного редактирования.** На начальном этапе исследования у четырех рассмотренных видов (человек, крупный рогатый скот, домашний кролик, домовая мышь) выполнен анализ постоянства генетического сцепления и порядка генов вокруг генов – системных регуляторов (например, меланофилин, миостатин, белок ремоделирования хроматина), рецепторной системы (рецептор лептина), трех генов, которые входят в общую хроматиновую петлю у разных

видов, а также наличия или отсутствия функциональных взаимосвязей между ними.

**Гены, генетически тесно сцепленные у разных видов млекопитающих с геном меланофилина (*mlph*).** COPS8 (COP9 Signalosome Subunit 8) – белок, формирующий ключевую субъединицу восьми субъединиц сигналосомы COP9, высококонсервативного белкового комплекса, регулирующего активности убиквитинлигазы посредством денедделяции куллина, каркаса для RING-белка (Ring Finger Protein 1, E3 Ubiquitin-Protein Ligase RING1) и рецепторного модуля субстратов, собирающихся в мультибелковый комплекс, действующий как убиквитинлигаза. Ковалентное присоединение убиквитиноподобного белка NEDD8 к остатку лизина в куллине происходит в процессе посттрансляционной модификации, напоминающей убиквитинирование. Эта модификация (недделяция) необходима для активации куллиновых RING-лигаз. Обратный процесс, денедделяция куллина, катализируется сигналосомой COP9. Денеддирование куллина запускает своевременную разборку активного комплекса куллиновых RING-лигаз, освобождая их для формирования убиквитинирования новых белков-субстратов. Так, COPS8 выполняет ключевую роль в процессах убиквитинирования белков [22].

Убиквитин-протеасомная система (UPS) отвечает за деградацию большинства клеточных белков, являющихся либо нативными, либо неправильно свернутыми. Таким образом, правильное функционирование UPS имеет решающее значение как для белкового гомеостаза (протеостаза), так и для регуляции практически всех клеточных функций, в том числе и за формирование экзосом [23].

*col6a3* (Collagen Type VI Alpha 3 Chain) кодирует одну из трех альфа-цепей коллагена VI типа, его глобулярные концевые домены связываются с белками внеклеточного матрикса.

Меланофилин (*mlph*) в меланоцитах участвует в переносе меланосом к концам дендритных ответвлений, из которых они путем эндоцитоза подхватываются кератиноцитами. Выявлена ключевая функция экспрессии меланофилина в панкреатических бета-клетках в процессе формирования и транспорта экзосом, несущих гранулы инсулина [24]. Описана высокая эволюционная консервативность доменов контакта с плазматической мембраной семейства синаптотагмин-подобных белков, например, меланофилина [25]. Обнаружена высокая экспрессия меланофилина в тучных клетках [26], предположительно, это эволюционно наиболее древние клеточные популяции царства животных, выполняющие функции нейроиммунных центров.

С *mlph* тесно сцеплены гены *prlh* (пролактин-рилизинг-гормон – элемент межнейронной сигнальной системы, нейромодулятор продуктов гипофиза) [27, 28] и *rab17* (один из ключевых генов формирования филоподий в меланоцитах и тучных клетках) [26, 29]. Между флангами *mlph* и *prlh* расстояние достаточно небольшое:

у человека – 11252 пар нуклеотидов (п.н.), то есть, они не перекрывают друг друга. Рассмотренные гены генетически сцеплены с геном *mlph* и у птиц [27].

Перечисленные 5 генов образуют единый блок, продукты которого непосредственно участвуют в формировании межклеточного трафика сигнальных молекул в клетках-потомках нервного гребня.

У рассмотренных видов порядок генов отличается: у человека – *cops8*, *col6a3*, *mlph*, *prlh*, *rab17*; у крупного рогатого скота – *cops8*, *col6a3*, *mlph*, *rab17*, *prlh* (инверсия двух последних генов по отношению к человеку); у домашнего кролика – *rab17*, *prlh*, *mlph*, *col6a3*, *cops8* (инверсия фланговых генов группы вокруг *mlph*); у домовый мыши – *cops8*, *rab17*, *prlh*, *mlph*, *col6a3* (похоже на кролика – инверсия одного флангового гена).

**Гены, генетически сцепленные с геном миостатина.** INPP1 (Inositol Polyphosphate-1-Phosphatase) – проявляется как многофункциональный регулятор, контролирующий ключевые аспекты сигнализации фосфоинозиотида, катализируя дефосфорилирование инозитолфосфатов, участвует в метаболизме липидов и глюкозы [30].

HIBCH (3-Hydroxyisobutyryl-CoA Hydrolase) – участвует в контроле активности цикла трикарбоновых кислот, окислительного фосфорилирования [31].

*akap19* (A-Kinase Anchoring Protein 9) – белки якоря А-киназы (АКАР) представляют группу структурно разнообразных белков, которые имеют общую функцию связывания с регуляторной субъединицей протеинкиназы А, принадлежит семейству АКАР. Альтернативный сплайсинг этого гена приводит к образованию по крайней мере двух изоформ, локализуемых в центросоме и аппарате Гольджи и взаимодействуют с многочисленными сигнальными белками, включающими протеинкиназу А типа II, серин / треониную киназу протеинкиназу N, протеинфосфатазу 1, протеинфосфатазу 2а, протеинкиназу С-эпсилон и фосфодиэстеразу 4D3 [32].

*mstn* – миостатин, принадлежит к одной из самых больших групп белков, называемых рост трансформирующие факторы (в частности TGF- $\beta$ ). *mstn* представляет собой белок, который находится в скелетных мышцах в неактивном состоянии и восстанавливает активность путем связывания с пептидом-предшественником, фоллостатином 3 и связывающим белком TGF- $\beta$ , передавая сигнал через рецепторы. Его рецептор ActRIIB (actin related protein 1B) способен активировать цепь передачи сигнала, ингибирующую дифференцировку и пролиферацию миоцитов. Инактивация *mstn* может влиять на развитие и регенерацию мышц, его делеция у мышей привела к феномену двойной мышечной массы (гиперплазия или гипертрофия) и значительному ее увеличению. Естественные мутации МСТН, имеющие двойной мышечный фенотипический эффект, обнаружены у крупного рогатого скота, собак, овец, свиней и человека [33–40]. *mstn* регулирует эмбриональное развитие и поддерживает

гомеостаз у взрослых особей. Когда процесс созревания заканчивается, *mstn* становится отрицательным регулятором роста скелетных мышц. Физиологическая роль миостатина заключается в предотвращении чрезмерного роста мышечной ткани на различных стадиях развития организма.

*pms1* (*pms1* Homolog 1, Mismatch Repair System Component) – белок, относящийся к семейству репарации несоответствий ДНК mutL/hexB, один из трех генов, ключевых для расширения триплетных повторов [41].

Эта группа генов вокруг гена *mstn* заметно отличалась по изменчивости порядка у исследованных видов. Так, у человека порядок генов: ген *pms1* (189784450..189877629), *akap19* (A-kinase anchoring protein 19, 11 экзонов, координаты 189879562..190203484) перекрывает ген *mstn* (190055700..190062729), затем следуют *hibch* (190189735..190319826) и *inpp1* (190343589..190371665).

У крупного рогатого скота порядок генов несколько иной: *inpp1* (5934745..5970809), *hibch* (5980871..6136345) перекрывается геном *c2orf88*, его белковый продукт связывается с регуляторной субъединицей протеинкиназы А (6097453..6178350), затем ген *mstn* (6278864..6285491) и ген *pms1* (6460095..6572022).

Порядок генов домашнего кролика следующий: ген *inpp1* (49992159..50023316), ген *hibch* (50040217..50144972), далее *akap19* (50144159..50301255) частично перекрывает фланги гена *hibch* (на 813 п.н.) и гена *mstn* (50301113..50306022) на 142 п.н., затем локализован ген *pms1* (50479332..50597597) (рис. 1).

Наибольшее сходство в порядке генов обнаружено у крупного рогатого скота и домашнего кролика, но между домашним кроликом и человеком есть частичное и полное перекрытие гена *mstn* геном *akap19*, в отличие от крупного рогатого скота и домовый мыши.

**Гены, генетически сцепленные с геном рецептора лептина (*lepr*).** *dnajc6* (DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member C6; Auxilin) принадлежит к эволюционно консервативному семейству белков DNAJ/HSP40, регулирующих активность молекулярных шаперонов путем стимуляции активности АТФазы. Взаимодействуя с Hcs70, *dnajc6* способствует разрушению клатрина (ключевого белка формирования везикул). Снижение активности *dnajc6* приводит к нарушению рециркуляции синаптических везикул и нарушению эндоцитоза, опосредованного клатрином [42].

*lepr* (Leptin Receptor) – рецептор лептина (системного регулятора), лептин вовлечен в особенности роста и липидного обмена, который через *lepr* взаимодействует с различными путями передачи сигнала, такими как JAK-STAT3, PI3K/Akt, MAPK и др. [43, 44].

*leprot* (Leptin Receptor Overlapping Transcript) – транскрипт перекрывается с геном *lepr*, продукт *leprot* участвует в созревании *lepr* и рецептора соматотропного гормона, а также включен в передачу рецепторов самого лептина и соматотропного гормона к плазматической мембране [45].

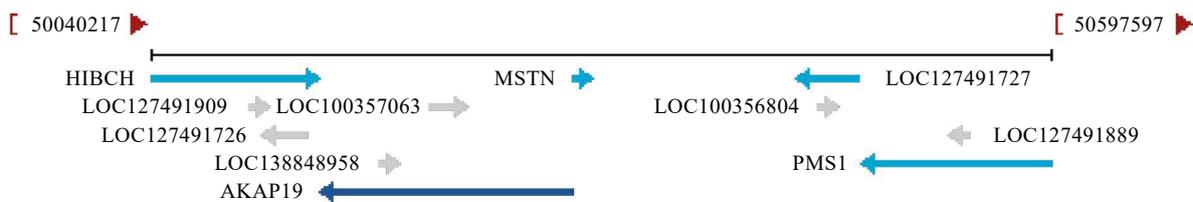


Рисунок 1. Порядок расположения и взаимной ориентации генов, фланкирующих локус миостатина кролика (*mstn Oryctolagus cuniculus*)

Figure 1. Order and relative orientation of genes flanking myostatin locus in *mstn Oryctolagus cuniculus*

*pde4b* (Phosphodiesterase 4B) – член семейства фосфодиэстераз типа IV, специфичного для циклического АМФ, регулирует клеточные концентрации циклических нуклеотидов и таким образом играет роль в передаче сигнала [46].

*sgip1* (SH3GL Interacting Endocytic Adaptor 1) – функционирует в везикулярном обмене, опосредованном клатрином. Имеет как мембран-связывающую / тубулизирующую активность, так и способность привлекать белки, необходимые для формирования функциональных ямок, покрытых клатрином. Предпочтительно связывается с мембранами, обогащенными фосфатидилсерином и фосфоинозитидами [47].

Все 5 генов участвуют в сигнальной системе в основном за счет регуляции внутриклеточного транспорта сигнальных молекул.

Порядок генов у домашнего кролика и крупного рогатого скота был одинаковым (*sgip1*, *pde4b*, *lepr*, *leprot*, *dnajc6*), у человека обнаруживалась инверсия этого порядка – *dnajc6*, *lepr*, *leprot*, *pde4b*, *sgip1*, что очень схоже с последовательностью генов у домашней мыши – *dnajc6*, *leprot*, *lepr*, *pde4b*, *sgip1*.

**Гены, генетически сцепленные и локализованные в хромосоме X.** *atrx* (ATRX chromatin remodeler) белок содержит домен АТФазы / хеликазы и, соответственно, принадлежит к семейству белков ремоделирования хроматина SWI/SNF. Этот белок подвергается фосфорилированию, зависящему от клеточного цикла, который регулирует его ассоциацию с ядерным матриксом и хроматином и предполагает его участие в регуляции генов в интерфазе и хромосомной сегрегации в митозе. Мутации в гене *atrx* связаны с X-сцепленными синдромами, проявляющимися когнитивными нарушениями, а также с синдромом альфа-талассемии (*atrx*). Эти мутации вызывают разнообразные изменения в паттерне метилирования ДНК, что может обеспечить связь между ремоделированием хроматина, метилированием ДНК и экспрессией генов в процессах развития [48].

*fgf16* (fibroblast growth factor 16) – член семейства белков, участвующих в различных биологических процессах, включая эмбриональное развитие, рост клеток, морфогенез, восстановление тканей, рост опухолей и инвазии клеток [49].

*magt1* (magnesium transporter 1) – белок-транспортёр катионов магния, который локализуется в клеточной мембране. Этот белок также ассоциируется с N-олигосахарилтрансферазой и, следовательно, может играть роль в N-гликозилировании [50].

*cox7b* (cytochrome c oxidase subunit 7B) – конечный компонент митохондриальной дыхательной цепи, катализирует перенос электронов от восстановленного цитохрома С к кислороду. Цитохром С оксидаза – гетеромерный комплекс, состоящий из 3 каталитических субъединиц, кодируемых митохондриальными генами, а также несколько структурных субъединиц, кодируемых ядерными генами. Митохондриальные субъединицы участвуют в переносе электронов, тогда как ядерные субъединицы могут играть роль в регуляции и сборке всего комплекса. Ядерный ген кодирует субъединицу VIIb, очень похожую на белок бычьего COX VIIb, и обнаруживается во всех тканях [51].

*atp7a* (ATPase copper transporting alpha) – трансмембранный белок, обеспечивающий транспорт меди через мембраны. Этот белок локализуется в транс-сети Гольджи, поставляя медь ферментам, зависящим от меди в секреторном пути, функционирует как в транспорте, так и в выведении меди из клеток [52].

*pgam4* (phosphoglycerate mutase family member 4) – предполагается, что ген возник в результате ретро-транспозиции, известен как экспрессируемый ген, кодирующий белок. Кодируемый белок является членом семейства фосфоглицератмутаза, группы ферментов, катализирующих перенос фосфатной группы из 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат [53]. Этот ген не локализован в хромосоме X у крупного рогатого скота и у домашнего кролика. Группа из 5 генов включает белок *atrx*, участвующий в переупаковке хроматина; 2 гена, отвечающих за транспорт магния и меди; гена, кодирующего субъединицу цитохрома С, участвующую в энергообеспечении и антиоксидантной защите клетки; а также ген *fgf16* из семейства факторов роста фибробластов, который регулирует скорость клеточного деления. То есть, группа этих генов вовлечена в фундаментальные биохимические процессы жизнеобеспечения клетки и смены программ генной экспрессии. В этом случае генетическое сцепление между этими генами одинаково у крупного рогатого скота и домашнего

кролика (*atp7a*, *cox7b*, *magt1*, *atrx*, *fgf16*), у домашней мыши несколько другой порядок генов (*fgf16*, *atrx*, *magt1*, *cox7b*, *atp7a*), у человека порядок генов ближе к домашней мыши (*atrx*, *fgf16*, *magt1*, *cox7b*, *atp7a*).

**Гены, входящие в эволюционно консервативную петлю хроматина – *auts2*, *galnt17*, *caln1*.** Наиболее подробно изученная и консервативная у разных отрядов млекопитающих хроматиновая петля включает 3 гена, кодирующих следующие белки: *auts2* (Activator Of Transcription And Developmental Regulator *auts2*) – фактор регуляции транскрипции, *galnt17* (Polypeptide N-Acetylgalactosaminyltransferase1) – фермент гликозилирования белков, *caln1* (Calneuron 1) – кальций связывающий белок.

Ген *auts2* в ядрах клеток действует как ключевой регулятор транскрипции в нейроразвитии, тогда как в цитоплазме он участвует в церебральном кортикогенезе, включая миграцию нейронов и нейритогенез, посредством контроля перестроек цитоскелета; вовлечен в нейроразвитие и рассматривается как ген-кандидат для многочисленных неврологических расстройств, включая расстройства аутистического спектра, умственную отсталость и задержку развития [54, 55].

По данным Raman *et al.* [56] *galnt17* (N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 17) вовлечен в гликозилирование белков при участии двух других трансфераз. Данный ген предположительно выполняет роль шаперона [20].

Изменения гликозилирования связаны с различными неврологическими расстройствами, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, расстройства аутистического спектра и шизофрению. О-гликозилирование муцинового типа модулирует секрецию и связывание с мембраной белков во всем организме и участвует в различных функциях, таких как межклеточные коммуникации, клеточная адгезия, взаимодействие хозяина с патогеном и иммунные реакции [57].

*caln1* – белок, обладающий высоким сходством с кальций-связывающими белками семейства кальмодулинов, участвует в физиологии нейронов и потенциально важен для запоминания и обучения [58].

По данным ряда исследований, эти 3 гена имеют некоторые общие характеристики регуляции [20, 55, 58]. У пациентов с расстройствами аутистического спектра и синдромом гиперсоциальности наблюдаются сходные нейропатологические фенотипы в мозжечке и гиппокампе, обнаруживаются изменения размеров червя мозжечка, который, предположительно, участвует в социальном взаимодействии, а также в гиппокампе, где выявлена аномальная синаптическая активность [59–61]. Перекрывающиеся патологии указывают на важность этих двух областей мозга в общих фенотипах аутизма, гиперсоциальности и дополнительно подтверждают возможную функциональную связь между соседними генами *auts2*, *galnt17*, *caln1*.

Взаимосвязь между 3 генами, вхождение их в одну общую эволюционно консервативную хроматиновую петлю, имеющую некоторые общие черты совместной регуляции, свидетельствует об определенной вероятности негативных последствий индивидуального редактирования каждого из них.

В результате анализа выделены 5 групп генов, внутри каждой обнаруживалось не только генетическое сцепление, но и определенные функциональные связи: 2 группы связаны с сигнальными системами, продукты сцепленных с *mlph* генов участвуют в контроле межклеточного, а с *lepr* – внутриклеточного трафика сигнальных молекул; третья локализована в хромосоме X и вовлечена в фундаментальные процессы жизнеобеспечения клетки, связанные с ремоделированием хроматина (ген *atrx*); четвертая расположена в эволюционно консервативной хроматиновой петле и включает 3 гена, их экспрессия связана с развитием и функциями головного мозга. Пятая группа, генетически сцепленная с геном *mstn*, отличается от остальных тем, что экспрессия *mstn* тканеспецифична, в частности, у человека последовательность этого гена пересекается с последовательностью гена *akap9*, продукт которого связывает центросому с аппаратом Гольджи и с элементами цитоскелета.

На следующем этапе выполнялся анализ распределения различных повторов по этим группам генов.

**Распределение повторов в 5 функционально разных группах генов у человека, крупного рогатого скота, домашнего кролика.** С помощью программы RepeatMasker Института системной биологии (США, <https://repeatmasker.org/cgi-bin/AnnotationRequest>) рассчитано количество неавтономных коротких диспергированных повторов SINE (short interspersed nuclear elements), автономных длинных диспергированных повторов LINE (long interspersed nuclear elements), эндогенных ретровирусов с длинными терминальными повторами (long terminal repeats – LTR, endogenous retroviruses – ERV), ДНК транспозоны (далее обозначенные как DNA) и микросателлиты (STR – short tandem repeats) – тандемные повторы с длиной элементарной единицы повтора в пределах от 1 до 6 пар нуклеотидов (п.н.). Повторы рассчитывались для каждого гена отдельно: для человека с использованием версии *Homo sapiens* – RepeatMasker Version 406; для крупного рогатого скота – *Bos taurus* – RepeatMasker Version 405; для домашнего кролика *Oryctolagus cuniculus* – RepeatMasker Version: 405; для домашней мыши – *Mus musculus* – RepeatMasker Version: 405.

Так как SINE и LINE представляют группы повторов, появившиеся в эволюции в разное время, они были подразделены в соответствии с разным эволюционным возрастом. Среди SINE отдельно выделены наиболее древние – SINE/MIR, среди LINE – LINE/L2 и отдельно подсчитаны в каждом из рассмотренных генов [62, 63]. Полученные данные представлены в таблицах 1–4.

Таблица 1. Количество повторов в генах домашней мыши и генетически сцепленных с ними соседних генах

Table 1. Repeats in *Mus musculus* genes and genetically linked neighboring genes

Ген, количество экзонов	Координаты генов (длины генов, п.н.)	SINE/ tRNA-C	SINE/ MIR	LINE/L1	LINE/L2	LTR	DNA	STR
Хромосома 1 (меланофин, <i>mlph</i> ; миостатин, <i>mstn</i> )								
<i>cops8</i> , 9	90531147..90541063 (9916)	5	0	2	0	7	0	7
<i>rab17</i> , 7	90885855..90897395 (11540)	2	0	1	0	14	1	12
<i>prlh</i> , 3	90879545..90881848 (2303)	0	0	1	0	1	0	0
<i>mlph</i> , 16	90842750..90878864 (36114)	15	2	4	0	26	2	13
<i>col6a3</i> , 44	90694582..90771710 (77128)	37	5	19	4	37	5	59
<i>inpp1</i> , 8	52824584..52856847 (32263)	19	0	11	0	17	5	28
<i>hibch</i> , 14	52884197..52960145 (75948)	22	3	34	0	27	5	31
<i>c2orf88</i> , 10	52961483..53031816 (70333)	16	3	26	1	30	3	24
<i>mstn</i> , 3	53100799..53107238 (6439)	2	0	4	0	9	0	3
<i>I700019a02</i> , 10	53197732..53226923 (29191)	9	1	11	0	2	2	10
<i>pms1</i> , 16	53225794..53336190 (110396)	50	4	43	4	46	5	39
Хромосома 4 (рецептор лептина, <i>lepr</i> )								
<i>dnajc6</i> , 23	101353751..101499996 (146245)	210	7	25	3	61	14	112
<i>leprot</i> , 5	101504922..101516561 (11639)	16	0	3	2	1	0	9
<i>lepr</i> , 21	101574393..101676375 (101982)	61	9	24	6	38	10	62
<i>pramel17</i> , 4	101692166..101701219 (9053)	7	0	4	0	3	0	10
<i>pde4b</i> , 26	101944529..102464459 (519930)	193	36	184	34	204	41	291
<i>sgip1</i> , 29	102616351..102834623 (218272)	66	26	68	7	56	16	114
Хромосома X ( <i>atrx</i> )								
<i>fgf16</i> , 3	104808083..104820138 (12055)	2	0	3	0	9	0	7
<i>atrx</i> , 35	104841221..104972978 (131757)	22	4	101	3	56	8	45
<i>magt1</i> , 11	105011690..105055408 (43718)	24	0	50	0	9	0	21
<i>cox7b</i> , 3	105059306..105066056 (6750)	1	0	0	1	8	0	0
<i>atp7a</i> , 23	105070830..105171766 (100936)	65	2	99	1	46	4	35
Хромосома 5 ( <i>auts2</i> , <i>galnt17</i> , <i>caln1</i> )								
<i>auts2</i> , 19	105070830..105171766 (100936)	24	0	49	0	33	1	40
<i>galnt17</i> , 12	130903181..131336360 (433179)	501	7	64	4	320	47	372
<i>caln1</i> , 15	130398245..130876253 (478008)	594	12	98	11	327	37	466

Таблица 2. Количество повторов в генах человека и генетически сцепленных с ними соседних генах

Table 2. Repeats in *Homo sapiens* genes and genetically linked neighboring genes

Ген, количество экзонов	Координаты генов (длины генов, п.н.)	SINE/Alu, tRNA-C	SINE/MIR	LINE/L1	LINE/L2	LTR	DNA	STR
Хромосома 2 (меланофилин, <i>mlph</i> ; миостатин, <i>mstn</i> )								
<i>cops8</i> , 9	237085889..237100474 (14585)	2	3	5	2	0	2	4
<i>col6a3</i> , 44	237324018..237414164 (90146)	16	14	11	9	9	16	15
<i>mlph</i> , 20	237486410..237555322 (68912)	17	12	6	9	19	17	16
<i>prlh</i> , 2	237566574..237567175 (601)	0	0	0	0	0	0	0
<i>rab17</i> , 6	237574326..237590734 (16408)	6	1	4	3	2	2	6
<i>inpp1</i> , 8	190343589..190371665 (28076)	15	7	8	4	1	9	9
<i>hibch</i> , 17	190189735..190319826 (130091)	48	15	71	25	47	25	19
<i>akap19</i> , 11	189879562..190203484 (323922)	104	46	157	45	88	73	54
<i>mstn</i> , 3	190055700..190062729 (7029)	0	0	1	1	0	1	2
<i>pms1</i> , 16	189784450..189877629 (93179)	45	25	34	25	13	23	22
Хромосома 1 (рецептор лептина, <i>lepr</i> )								
<i>dnajc6</i> , 21	65264749..65415871 (151122)	56	73	53	38	28	41	35
<i>lepr</i> , 20	65420652..65641559 (220907)	52	38	87	76	43	36	53
<i>leprot</i> , 6	65420668..65436007 (15339)	4	4	3	9	2	3	4
<i>pde4b</i> , 25	65792510..66374579 (582069)	103	208	165	186	114	100	129
<i>sgip1</i> , 29	66533361..66751139 (217778)	38	93	41	62	21	60	68
Хромосома X ( <i>atrx</i> )								
<i>atrx</i> , 35	77504880..77786216 (281336)	180	24	220	19	10	38	58
<i>fgf16</i> , 3	77447389..77457278 (9889)	3	1	3	0	0	1	4
<i>magt1</i> , 10	77825747..77895568 (69821)	103	6	37	6	7	14	13
<i>cox7b</i> , 3	77899468..77907376 (7908)	11	1	3	1	0	1	3
<i>atp7a</i> , 23	77910693..78050395 (139702)	103	20	100	28	17	27	35
<i>pgam4</i> , 1	77967949..77969638 (1689)	0	0	0	0	0	0	0
Хромосома 7 ( <i>auts2</i> , <i>galnt17</i> , <i>caln1</i> )								
<i>auts2</i> , 25	69598475..70793506 (1195031) SINE/5S-Deu-L2	491	303	302	213	99	230	336
<i>galnt17</i> , 14	71132144..71713599 (581455) SINE/5S-Deu-L2	497	95	226	90	240	152	161
<i>caln1</i> , 17	71779491..72504279 (724788)	668	98	405	97	259	124	205

Таблица 3. Количество повторов в генах крупного рогатого скота и генетически сцепленных с ними соседних генов

Table 3. Repeats in *Bos taurus* genes and genetically linked neighboring genes

Ген, количество экзонов	Координаты генов (длины генов, п.н.)	SINE/ tRNA-C	SINE/ MIR	LINE/L1	LINE/L2	LTR	DNA	STR
Хромосома 3 (меланофилин, <i>mlph</i> )								
<i>cops8</i> , 9	16552279..116565322 (13043)	5	1	4	3	2	0	0
<i>col6a3</i> , 45	116781707..116872733 (91026)	77	16	65	13	11	15	13
<i>mlph</i> , 17	116959511..117005443 (45932)	39	7	25	15	5	10	8
<i>rab17</i> , 9	117010781..117057337 (46556)	24	5	44	4	6	5	12
<i>prlh</i> , 2	117013542..117014310 (768)	1	0	1	0	0	0	0
Хромосома 2 (миостатин, <i>mstn</i> )								
<i>inpp1</i> , 9	5934745..5970809 (36064)	30	3	19	2	22	6	5
<i>hibch</i> , 18	5980871..6136345 (155474)	101	28	88	22	27	18	21
<i>c2orf88</i> , 7	6097453..6178350 (80897)	65	14	38	10	9	18	15
<i>mstn</i> , 3	6278864..6285491 (6627)	6	2	1	5	1	0	1
<i>pms1</i> , 14	6460095..6572022 (111927)	71	16	74	18	18	18	19
Хромосома 3 (рецептор лептина, <i>lepr</i> )								
<i>sgip1</i> , 25	78572342..78813741 (241399)	130	13	110	30	54	13	30
<i>pde4b</i> , 16	78957188..79406811 (449623)	294	93	254	81	85	41	93
<i>lepr</i> , 21	79733479..79837823 (104344)	49	22	24	32	16	21	22
<i>leprot</i> , 5	79914158..79927997 (13839)	12	1	2	0	4	1	3
<i>dnajc6</i> , 21	79928527..80107442 (178915)	111	33	103	48	34	34	31
Хромосома X ( <i>atrx</i> )								
<i>atp7a</i> , 23	74360086..74490931 (130845)	61	25	48	16	38	32	17
<i>cox7b</i> , 3	74502510..74507315 (4805)	3	1	9	0	0	3	0
<i>magt1</i> , 10	74517592..74566517 (48925)	26	7	29	7	15	12	8
<i>atrx</i> , 38	74597136..74883173 (286037)	133	64	98	59	91	83	51
<i>fgf16</i> , 3	74909582..74917602 (8020)	5	0	6	0	3	1	2
Хромосома 25 ( <i>auts2</i> , <i>galnt17</i> , <i>caln1</i> )								
<i>auts2</i> , 22	29782249..30997929 (1215680) SINE/5s-deu-l2	874	168	930	159	292	207	197
<i>galnt17</i> , 11	29133705..29563785 (430080)	304	45	174	56	79	35	59
<i>caln1</i> , 8	28636197..29098356 (462159)	326	172	151	127	86	58	94

Таблица 4. Количество повторов в генах домашнего кролика и генетически сцепленных с ними соседних генов

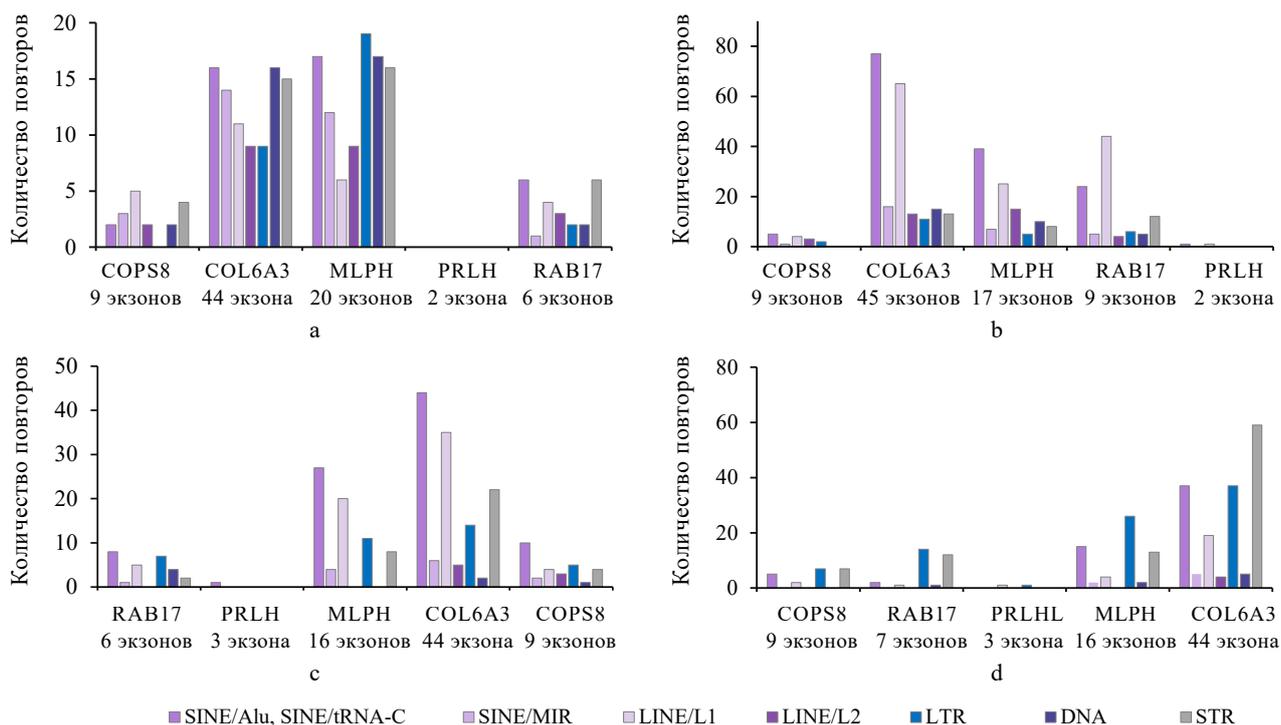
Table 4. Repeats in *Oryctolagus cuniculus* genes and genetically linked neighboring genes

Ген, количество экзонов	Координаты генов (длины генов, п.н.)	SINE/ tRNA-C	SINE/ MIR	LINE/L1	LINE/L2	LTR	DNA	STR
Хромосома 3 (меланофинин, <i>mlph</i> ; миостатин, <i>mstn</i> )								
<i>rab17</i> , 6	2670146..2689117 (18971)	8	1	5	0	7	4	2
<i>prlh</i> , 3	2695431..2697452 (2021)	1	0	0	0	0	0	0
<i>mlph</i> , 16	2702392..2739474 (37082)	27	4	20	0	11	0	8
<i>colba3</i> , 44	2798731..2886904 (88173)	44	6	35	5	14	2	22
<i>cops8</i> , 9	3070980..3085566 (14586)	10	2	4	3	5	1	4
<i>inpp1</i> , 6	49992159..50023316 (31157)	15	5	14	2	7	2	6
<i>hibch</i> , 14	50040217..50144972 (104755)	38	35	19	16	18	26	19
<i>akap19</i> , 11	50144159..50301255 (157096)	52	52	14	21	11	23	31
<i>mstn</i> , 3	50301113..50306022 (4909)	2	2	1	0	0	3	1
<i>pms1</i> , 15	50479332..50597597 (118265)	47	48	11	15	25	20	41
Хромосома 7 (рецептор лептина, <i>lepr</i> )								
<i>sgip1</i> , 28	105791617..106037962 (246345)	163	17	89	15	27	12	60
<i>pde4b</i> , 23	106187518..106866237 (678719)	360	53	309	40	86	53	192
<i>lepr</i> , 27	106975163..107188868 (213705)	132	20	60	29	45	11	60
<i>leprot</i> , 5	107233696..107246483 (12787)	8	1	4	5	1	0	5
<i>dnajc6</i> , 24	107253345..107446470 (193125)	96	38	48	20	23	20	44
Хромосома X ( <i>atrx</i> )								
<i>atp7a</i> , 24	72031750..72150819 (119069)	74	18	82	2	14	6	29
<i>cox7b</i> , 3	72158789..72164232 (5443)	8	0	4	0	0	1	4
<i>magt1</i> , 10	72168314..72217797 (49483)	41	3	32	4	2	1	11
<i>atrx</i> , 41	72240268..72441558 (201290)	142	27	99	15	28	26	52
<i>fgf16</i> , 3	72470347..72480290 (9943)	11	0	10	1	0	1	0
Хромосома 19 ( <i>auts2</i> , <i>galnt17</i> , <i>caln1</i> )								
<i>auts2</i> , 22	46673940..47923677 (1249737)	1029	102	536	121	188	104	368
<i>galnt17</i> , 11	45944221..46449301 (505080)	465	80	111	39	46	56	172
<i>caln1</i> , 9	45276311..45889283 (612972)	583	123	80	49	31	42	196

Для упрощения сравнений встречаемости различных типов повторов полученные данные представлены по разным группам генов на рисунках 2–6. На рисунке 2 представлено сравнение частоты повторов в группе генов, фланкирующих ген *mlph* у человека, крупного рогатого скота, домашнего кролика, домового мыши.

Распределение повторов у разных видов относительно сходное: наименьшее количество у человека, наибольшее – у крупного рогатого скота; у каждого вида наименьшее количество повторов обнаруживается в генах *prlh* и *cops8*, наибольшее – в генах *col6a3* (самый длинный ген в этой группе с наибольшим количеством экзонов: человек – 90146, крупный рогатый скот – 91026, кролик – 88173, мышь – 77128 п.н.), *mlph* и *rab17*. У крупного рогатого скота, домашнего кролика и особенно домового мыши в большинстве случаев в генах преобладают «молодые» повторы SINE/tRNA-C и LINE/L1. У человека они менее выражены еще и в связи с общим низким количеством повторов по сравнению с другими видами. Особенность повторов в этой группе – высокая частота встречаемости STR у домового мыши по сравнению с другими видами.

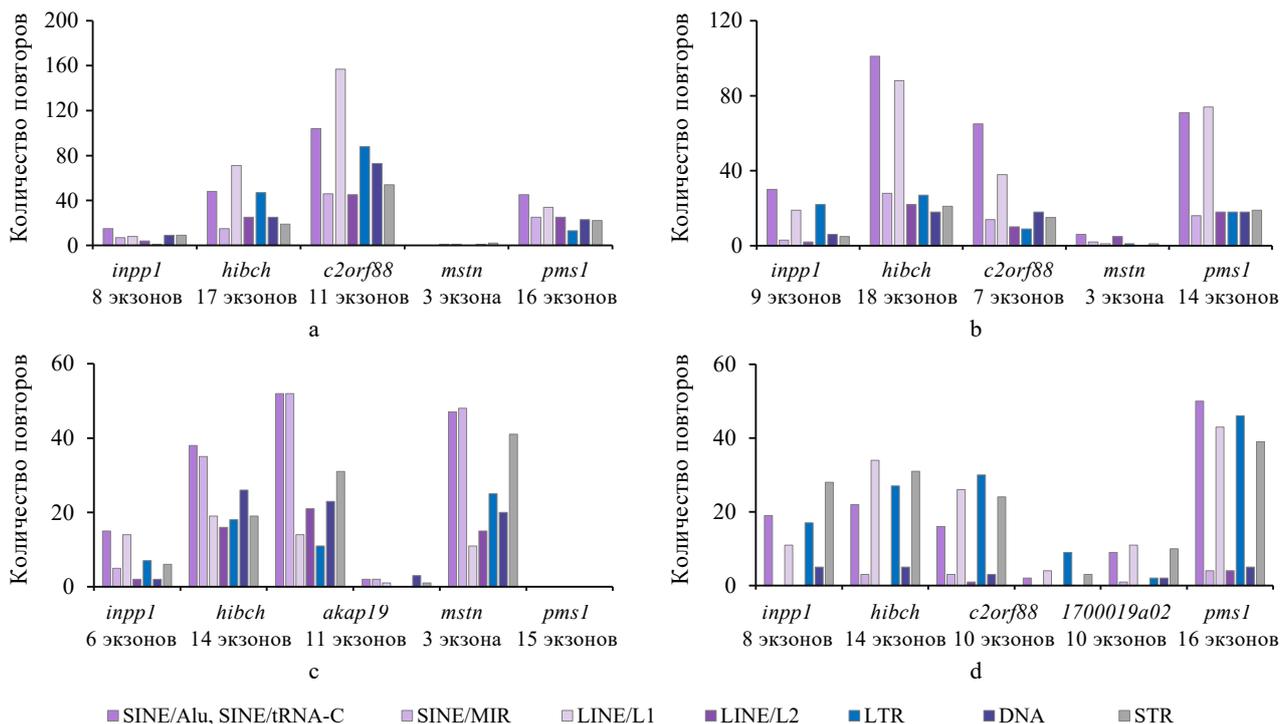
Среди группы генов, генетически сцепленных с *mstn*, обнаруживается другое распределение повторов (рис. 3). Их наименьшее количество у всех видов выявлено в генах *mstn* и *inpp1*, близкие значения наблюдались у человека и домашнего кролика по генам *hibch* и *pms1*, но их оказалось значительно меньше, чем у крупного рогатого скота. У крупного рогатого скота и кролика оказались близкие значения по количеству повторов в генах *c2orf88* у крупного рогатого скота (белок – малая мембранная АКАР) и *akap19* у домашнего кролика, существенно меньше, чем у человека по гену *akap19* (рис. 3). Самые выраженные межвидовые отличия наблюдались по соотношениям «молодых» и «старых» повторов SINE и LINE соответственно: в генах *hibch*, *akap19* человека, а также *hibch*, *c2orf88* (ортолог *akap19*) у домового мыши доминирует «молодой» повтор LINE/L1; у крупного рогатого скота в генах *hibch* и *c2orf88* – «молодой» неавтономный повтор SINE/tRNA-C; у кролика в генах *hibch*, *akap19* и *pms1* «молодые» и «древние» SINE и LINE почти равны по своей представленности в генах *akap19* и *pms1*, причем в последнем гене «старых» LINE/L2 даже больше,



«Молодые» повторы – SINE/Alu, SINE/tRNA-C у человека, SINE/tRNA-C у крупного скота, домашнего кролика, домового мыши; LINE/L1 у всех видов; «древние» повторы – SINE/MIR, LINE/L2 и эндогенные ретровирусы (LTR), ДНК транспозонов (DNA), микросателлиты (STR) в генах *cops8* (формирование экзосом), *col6a3* (связь с внеклеточным матриксом), *mlph* (транспорт к концам дендритов в клетках, потомков нервного гребня), *prlh* (элемент межнейронной сигнальной системы), *rab17* (формирование филоподий)

Рисунок 2. Количество разных повторов в 5 генетически тесно сцепленных генах, вовлеченных в межклеточный трафик сигнальных молекул у (а) человека, (б) крупного рогатого скота, (с) домашнего кролика, (д) домового мыши

Figure 2. Different repeats in 5 genetically closely linked genes involved in intercellular trafficking of signaling molecules in (a) *Homo sapiens*, (b) *Bos taurus*, (c) *Oryctolagus cuniculus*, and (d) *Mus musculus*



«Молодые» повторы – SINE/Alu, SINE/tRNA-C у человека, SINE/tRNA-C у крупного скота, домашнего кролика, домового мыши; LINE/L1 у всех видов; «древние» повторы – SINE/MIR, LINE/L2 и эндогенные ретровирусы (LTR), ДНК транспозонов (DNA), микросателлиты (STR) в генах *inpp1* (метаболизм липидов и глюкозы), *hibch* (контроль активности цикла трикарбоновых кислот, окислительного фосфорилирования), *akap19* (белки якоря А-киназы) связываются с центросомой и аппаратом Гольджи; у крупного рогатого скота и домового мыши заменен на ортолог *c2orf88* (белок малая мембранная АКАР), *mstn* (блокирует увеличение диаметра мышечного волокна), *pms1* (репарация несоответствий ДНК)

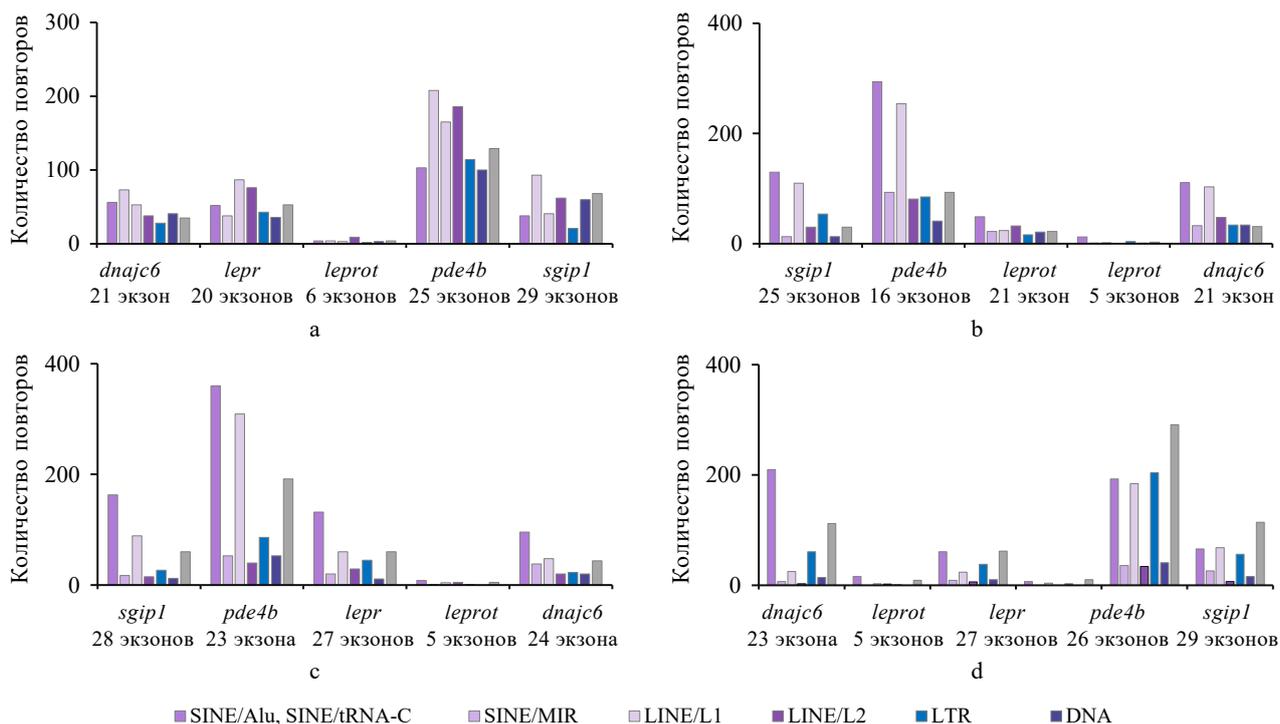
Рисунок 3. Количество разных повторов в 4 генетически сцепленных с миостатином (*mstn*) генах у человека (а), крупного рогатого скота (б), домашнего кролика (с), домового мыши (д)

Figure 3. Different repeats in 4 myostatin-linked (*mstn*) genes in *Homo sapiens* (a), *Bos taurus* (b), *Oryctolagus cuniculus* (c), and *Mus musculus* (d)

чем LINE/L1. Такой относительно повышенный консерватизм домашнего кролика по представленности древних повторов, предположительно, обусловлен сложными перестройками и структурными взаимоотношениями гена *mstn* с соседними генами (рис. 1).

На рисунке 4 представлены данные о частоте разных повторов в генах, тесно сцепленных с геном рецептора лептина (*lepr*). Относительно меньшее количество повторов обнаружилось в генах человека по сравнению с крупным рогатым скотом, домашним кроликом и домовым мышью; наименьшее – в *leprot*, который перекрывается геном *lepr*. В этой группе генов, так же как и в случае группы, генетически сцепленной с *mstn* (рис. 3), наибольшие межвидовые отличия наблюдались в соотношении «молодых» и «древних» SINE и LINE соответственно, но доминирование «древних» повторов выявлено у человека. У крупного рогатого скота, домашнего кролика и домового мыши преобладают «молодые» SINE/tRNA-C и LINE/L1 повторы соответственно (рис. 4). Особенностью распределения повторов у домового мыши является высокая частота встречаемости STR.

Гены, генетически сцепленные с ремоделингом хроматина (*atrx*), характеризуются относительно небольшим количеством повторов: наименьшим – гены *fgf16* (фактор роста фибробластов 16) и *cox7b* (субъединица цитохрома С); наибольшим – ген *atp7a* (транспортер меди), затем – *magt1* (транспортер катионов магния). В данном случае обогащенность повторами у человека выше, чем у крупного рогатого скота и домашнего кролика; у всех видов доминирует присутствие «молодых» повторов SINE, за исключением гена *atrx* у человека и гена *atp7a* у кролика, в которых преобладают «молодые» LINE/L1 (рис. 5). Группа генов домового мыши существенно отличается от генов других видов (за исключением генов *atrx* у человека и *atp7a* у кролика) почти полным отсутствием «старых» повторов (SINE/MIR, LINE/L2) и тем, что в них преобладает представленность «молодых» повторов LINE/L1 по сравнению с SINE/tRNA-C. То есть, повышенная частота встречаемости LINE/L1 в хромосоме X, связанная с ее вовлеченностью в инактивацию одной из хромосом X у млекопитающих, имеет видо- и локус-специфичность [8].



«Молодые» повторы – SINE/Alu, SINE/tRNA-C у человека, SINE/tRNA-C у крупного скота, домашнего кролика, домашней мыши; LINE/L1 у всех видов, «древние» повторы – SINE/MIR, LINE/L2 и эндогенные ретровирусы (LTR), ДНК транспозонов (DNA), микросателлиты (STR) в генах *dnajc6* (везикулярный обмен), *lepr* (рецептор лептина), *leprot* (созревание и транспорт рецепторов лептина, соматотропного гормона к плазматической мембране), *pde4b* (регуляция цАМФ – внутриклеточной сигнальной системы), *sgip1* – (везикулярный обмен)

Рисунок 4. Количество разных повторов в 5 генетически тесно сцепленных генах, вовлеченных во внутриклеточный трафик сигнальных молекул генов человека (а), крупного рогатого скота (б), домашнего кролика (с), домашней мыши (д)

Figure 4. Different repeats in 5 genetically closely linked genes involved in intracellular trafficking of signaling molecules in genes of (a) *Homo sapiens*, *Bos taurus* (b), *Oryctolagus cuniculus* (c), and *Mus musculus* (d)

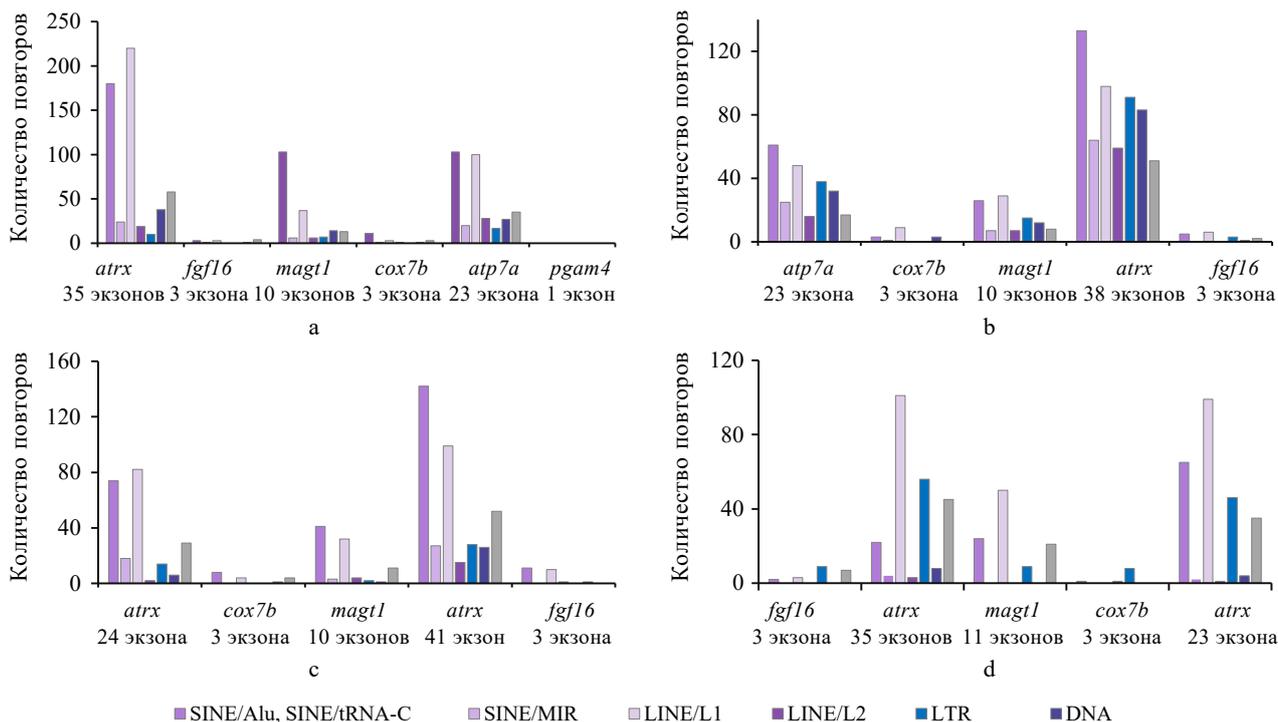
Гены *auts2* (фактор регуляции транскрипции), *galnt17* (фермент гликозилирования белков), *caln1* (транспортер кальция) формируют хроматиновую петлю, функционирующую как модуль с общей регуляцией, когда экспрессия одного гена зависит от экспрессии другого и подавление транскрипции одного приводит к увеличению транскрипции другого [58]. Они оказались среди самых длинных во всей выборке рассмотренных генов, особенно ген *auts2* (у человека – 1195031, крупного рогатого скота – 1215680, домашнего кролика – 1249737, домашней мыши – 100936 п.н.). Длины гена *galnt17* соответственно – 581455, 430080, 505080, 433179 п.н.; гена *caln1* – 724788, 462159, 612972, 478008 п.н. (табл. 1–4).

Количество разных повторов представлено на рисунке 6. У всех видов по всем 3 генам доминирует количество «молодых» неавтономных повторов SINE, за исключением гена *auts2* у крупного рогатого скота, в котором «молодых» повторов LINE/L1 несколько больше, чем SINE/tRNA-C (рис. 6). У человека заметно меньше повторов по гену *auts2*, чем у крупного рога-

того скота и домашнего кролика, и больше – по генам *galnt17* и *caln1*. У домашней мыши и в этой группе генов обнаруживается повышенная частота встречаемости STR по сравнению с другими видами.

Полученные данные позволяют рассмотреть несколько следующих потенциальных зависимостей частоты встречаемости разных транспозонов от особенностей локализации генов, в частности, от принадлежности к одной и той же аутосоме.

Гены *mlph* и *mstn* принадлежат к одной и той же аутосоме: у человека – аутосоме 2, у кролика – 3, у домашней мыши – 1, у крупного рогатого скота – к разным хромосомам. Однако оба гена по распределению разных транспозонов (рис. 2, 3) имеют выраженные видоспецифичные особенности, особенно домашний кролик по соотношению «молодых» и «древних» повторов у генов, генетически сцепленных с *mstn*, по SINE и LINE (рис. 3). У человека в большинстве случаев по этим генам наблюдается относительно пониженное количество разных транспозонов по сравнению с другими видами.



«Молодые» повторы – SINE/Alu, SINE/tRNA-C у человека, SINE/tRNA-C у крупного скота, домашнего кролика, домового мыши; LINE/L1 у всех видов; «древние» повторы – SINE/MIR, LINE/L2 и эндогенные ретровирусы (LTR), ДНК транспозонов (DNA), микросателлиты (STR) в генах *atrx* (ремоделирование хроматина), *fgf16* (фактор роста фибробластов 16), *magt1* (транспортер катионов магния), *cox7b* (субъединица цитохрома C), *atp7a* (транспортер меди)

Рисунок 5. Количество разных повторов в 5 генетически тесно сцепленных генах (хромосома X) с геном ремоделинга хроматина (*atrx*) у генов человека (а), крупного рогатого скота (б), домашнего кролика (с), домового мыши (д)

Figure 5. Different repeats in 5 genetically closely linked genes (chromosome X) with the chromatin remodeling gene (*atrx*) in genes of *Homo sapiens* (a), *Bos taurus* (b), *Oryctolagus cuniculus* (c), and *Mus musculus* (d)

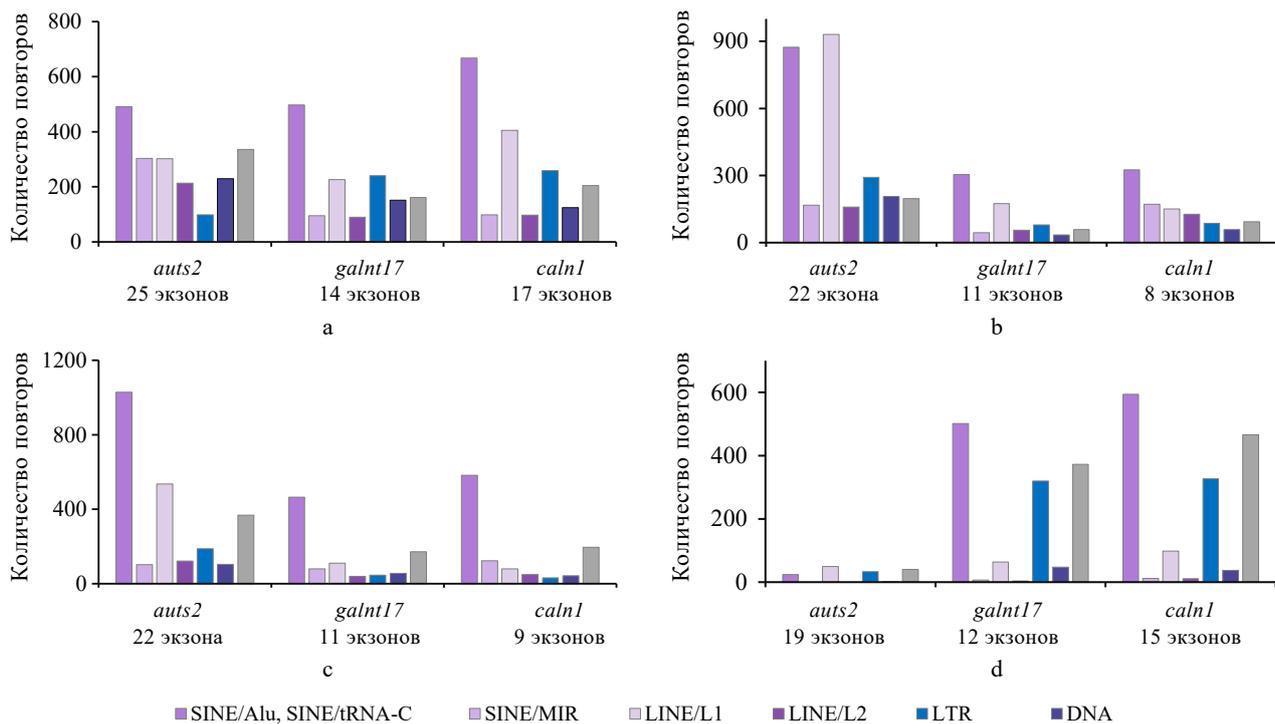
Расчитанные коэффициенты корреляции Спирмена между частотами встречаемости различных транспозонов показывают статистически достоверную положительную связь ( $p < 0,05$ ) между некоторыми из них. Эта связь в первую очередь зависит от анализируемого гена (табл. 5, 6) у человека и крупного рогатого скота, тогда как у домашнего кролика и домового мыши она отсутствует, например, для генов, генетически сцепленных с *mstn* (табл. 6). Статистически достоверных корреляций между количеством разных повторов заметно меньше у рассмотренных генов в группах, генетически сцепленных с геном *lepr*, а также у генов, локализованных в хромосоме X, и фактически отсутствуют у рассмотренных видов между повторами в генах хроматиновой петли. Наиболее часто статистически достоверные корреляции обнаруживаются между различными типами диспергированных повторов и количеством микросателлитов (STR).

Учитывая то, что представленность STR в определенной степени может представлять отпечатки ранее пребывавших в геномных участках ретротранспозо-

нов [64, 65], следует отметить, что суммарное количество STR в генах, генетически сцепленных с *mlph*, у всех видов (человек – 33, крупный рогатый скот – 41, домашний кролик – 36, домовая мышь – 71) почти в два раза меньше, чем в генах, окружающих *mstn* (человек – 61, крупный рогатый скот – 106, домашний кролик – 98, домовая мышь – 135) вне зависимости от принадлежности к разным аутосомам (табл. 1–4). Так, распределение повторов зависит прежде всего от гена, затем от вида, но не от хромосомы, в которой он локализован.

Короткий ген длиной в 1689 п.н. (*pgam4*) присутствует в группе сцепления генов с геном *atrx* в хромосоме X только у человека и, предположительно, является результатом кооптации транспозона, лишен транспозонов и интронов (1 экзон) и исключен из анализа.

Для выяснения зависимости количества повторов от длины гена выполнено сравнение их количества в самых коротких генах (табл. 7). Данные показали отсутствие прямой связи между количеством экзонов, длиной гена и количеством повторов в гене.



«Молодые» повторы – SINE/Alu, SINE/tRNA-C у человека, SINE/tRNA-C у крупного скота, домашнего кролика, домовой мыши; LINE/L1 у всех видов; «древние» повторы – SINE/MIR, LINE/L2 и эндогенные ретровирусы (LTR), ДНК транспозонов (DNA), микросателлиты (STR) в генах хроматиновой петли, объединяющей гены, продукты которых функционируют в клетках головного мозга: *auts2* – фактор регуляции транскрипции, *galnt17* – фермент гликозилирования белков, *caln1* – кальций связывающий белок

Рисунок 6. Количество разных повторов в 3 генах хроматиновой петли человека (а), крупного рогатого скота (б), домашнего кролика (с), домовой мыши (д)

Figure 6. Different repeats in 3 chromatin loop genes of *Homo sapiens* (a), *Bos taurus* (b), *Oryctolagus cuniculus* (c), and *Mus musculus* (d)

Сравнительно коротким геном с небольшим количеством экзонов также является ген *leprot* (человек – 15339 п.н., 6 экзонов; крупный рогатый скот – 13839 п.н., 5 экзонов; домашний кролик – 12787 п.н., 5 экзонов; домовая мышь – 11639 п.н., 5 экзонов), последовательность которого прямо перекрывается с последовательностью гена рецептора лептина (*lepr*). Возможно, такое вложение должно снизить число повторов по сравнению с короткими, но неперекрывающимися генами, однако количество повторов (человек – 29, крупный рогатый скот – 23, домашний кролик – 24, домовая мышь – 31) оказалось близким к выявленным у коротких генов, локализованным в хромосоме X и сходных по длине с геном *leprot* (табл. 7). Отсутствие влияния на частоту повторов перекрытия генов обнаруживается и в связи с геном *mstn*, который полностью перекрывается геном *akap19* у человека, частично у домашнего кролика (рис. 1). Также он относительно независимо локализован у крупного рогатого скота и у домовой мыши, у которых рядом с геном *mstn* расположен ген *c2orf88* – ортолог гена *akap19*. Из этого следует отсутствие прямого влияния на представленность повторов в генах в условиях их перекрытия другим геном.

У человека, в отличие от других видов, в группе генов, генетически сцепленных с геном *lepr*, обнаруживается существенное преобладание среди повторов «старых» вариантов SINE/MIR и LINE/L2 (рис. 4), так же как у домашнего кролика среди генов, сцепленных с геном *mstn* (рис. 3). С чем может быть связана видоспецифичная сохранность этих древних, консервативных повторов вокруг двух генов (*mstn* у кролика и *lepr* у человека) остается непонятным, но она подчеркивает геномную и генную особенность распределения транспозонов, а также скоростей вытеснения «древних» транспозонов «молодыми».

Видоспецифичность распределения таких повторов представлена не только на уровне генных блоков, но и на уровне геномов разных исследуемых видов (табл. 8).

Рассмотренные виды подразделяются на 2 группы: одна – человек и крупный рогатый скот, в геномах которых относительно повышена частота встречаемости «древних» SINE/MIR и LINE/L2 диспергированных повторов (2,9 и 3,7 у человека; 2,7 и 2,7 у крупного рогатого скота) по сравнению со второй группой, в которую входят домашний кролик (1,6 и 1,8) и домовая мышь (0,6 и 0,4).

Таблица 5. Статистически достоверные положительные взаимосвязи между количеством копий разных повторов в группе генов, генетически сцепленных с *mlph*

Table 5. Statistically significant positive relationships between the number of copies of different repeats in a group of genes genetically linked to *mlph*

Повторы	SINE/Alu, tRNA-C	SINE/MIR	LINE/L1	LINE/L2	LTR	DNA
Человек						
SINE/Alu, tRNA-C	–	–	–	–	–	–
MIR	–	–	–	–	–	–
L1	–	–	–	–	–	–
L2	$p < 0,01$	–	–	–	–	–
LTR	$p < 0,01$	–	–	–	–	–
DNA	$p < 0,01$	–	–	$p < 0,01$	$p < 0,01$	–
STR	–	–	–	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Крупный рогатый скот						
SINE/tRNA-C	–	–	–	–	–	–
MIR	$p < 0,01$	–	–	–	–	–
L1	$p < 0,05$	–	–	–	–	–
L2	$p < 0,05$	–	–	–	–	–
LTR	$p < 0,05$	–	$p < 0,01$	–	$p < 0,05$	–
DNA	$p < 0,05$	$p < 0,01$	–	–	–	–
STR	–	–	$p < 0,05$	–	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Домашний кролик						
SINE/tRNA-C	–	–	–	–	–	–
MIR	$p < 0,01$	–	–	–	–	–
L1	$p < 0,01$	$p < 0,05$	–	–	–	–
L2	–	–	–	–	–	–
LTR	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	–	–	–
DNA	–	–	–	–	–	–
STR	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	–	$p < 0,01$	–
Домовая мышь						
SINE/tRNA-C	–	–	–	–	–	–
MIR	–	–	–	–	–	–
L1	$p < 0,01$	–	–	–	–	–
L2	–	–	–	–	–	–
LTR	$p < 0,05$	–	–	–	–	–
DNA	–	–	–	–	$p < 0,01$	–
STR	$p < 0,05$	–	–	–	–	$p < 0,01$

Таблица 6. Статистически достоверные положительные взаимосвязи между количеством копий разных повторов в группе генов, генетически сцепленных с *mstn*

Table 6. Statistically significant positive relationships between the number of copies of different repeats in a group of genes genetically linked to *mstn*

Повторы	SINE/Alu, tRNA-C	SINE/MIR	LINE/L1	LINE/L2	LTR	DNA
Человек						
SINE/Alu, tRNA-C	–	–	–	–	–	–
MIR	$p < 0,01$	–	–	–	–	–
L1	$p < 0,01$	$p < 0,01$	–	–	–	–
L2	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	–	–	–
LTR	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	–	–
DNA	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	–
STR	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Крупный рогатый скот						
SINE/tRNA-C	–	–	–	–	–	–
MIR	$p < 0,01$	–	–	–	–	–
L1	$p < 0,001$	$p < 0,001$	–	–	–	–
L2	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	–	–	–
LTR	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	–	–	–
DNA	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	–	–	–
STR	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Продолжение таблицы 6

Повторы	SINE/Alu, tRNA-C	SINE/MIR	LINE/L1	LINE/L2	LTR	DNA
Домашний кролик						
SINE/tRNA-C	–	–	–	–	–	–
MIR	$p < 0,01$	–	–	–	–	–
L1	–	–	–	–	–	–
L2	$p < 0,05$	$p < 0,05$	–	–	–	–
LTR	–	–	–	–	–	–
DNA	–	–	–	–	–	–
STR	$p < 0,01$	$p < 0,01$	–	$p < 0,05$	$p < 0,01$	–
Домовая мышь						
SINE/tRNA-C	–	–	–	–	–	–
MIR	–	–	–	–	–	–
L1	$p < 0,01$	–	–	–	–	–
L2	–	–	–	–	–	–
LTR	–	–	–	–	–	–
DNA	$p < 0,01$	–	–	–	–	–
STR	–	–	$p < 0,05$	–	–	$p < 0,01$

Таблица 7. Суммарное количество повторов в самых коротких по длине из рассмотренных генов у человека, крупного рогатого скота, домашнего кролика и домовой мыши

Table 7. Total number of repeats in the shortest genes examined in *Homo sapiens*, *Bos taurus*, *Oryctolagus cuniculus*, and *Mus musculus*

Вид	Ген, количество экзонов	Координаты генов (длины генов, п.н.)	SINE/Alu, tRNA-C	SINE/MIR	LINE/L1	LINE/L2	LINE/LTR	DNA	STR	Суммарно
Среди группы генов, сцепленных с <i>mlph</i>										
Человек	<i>prlh</i> , 2	237566574..237567175 (601)	0	0	0	0	0	0	0	0
Крупный рогатый скот	<i>prlh</i> , 2	117013542..117014310 (768)	1	0	1	0	0	0	0	2
Домашний кролик	<i>prlh</i> , 3	2695431..2697452 (2021)	1	0	0	0	0	0	0	1
Домовая мышь	<i>prlh</i> , 3	90879545..90881848 (2303)	0	0	1	0	1	0	0	2
Среди группы генов, сцепленных с <i>mstn</i>										
Человек	<i>mstn</i> , 3	190055700..190062729 (7029)	0	0	1	1	0	1	2	5
Крупный рогатый скот	<i>mstn</i> , 3	6278864..6285491 (6627)	6	2	1	5	1	0	1	16
Домашний кролик	<i>mstn</i> , 3	50301113..50306022 (4909)	2	2	1	0	0	3	1	9
Домовая мышь	<i>mstn</i> , 3	53100799..53107238 (6439)	2	0	4	0	9	0	3	18
Среди группы генов, локализованных в хромосоме X										
Человек	<i>cox7b</i> , 3	77899468..77907376 (7908)	11	1	3	1	0	1	3	20
Крупный рогатый скот	<i>cox7b</i> , 3	74502510..74507315 (4805)	3	1	9	0	0	3	0	16
Домашний кролик	<i>cox7b</i> , 3	72158789..72164232 (5443)	8	0	4	0	0	1	4	17
Домовая мышь	<i>cox7b</i> , 3	105059306..105066056 (6750)	1	0	0	1	8	0	0	10
Человек	<i>fgf16</i> , 3	77447389..77457278 (9889)	3	1	3	0	0	1	4	12
Крупный рогатый скот	<i>fgf16</i> , 3	74909582..74917602 (8020)	5	0	6	0	3	1	2	17
Домашний кролик	<i>fgf16</i> , 3	72470347..72480290 (9943)	11	0	10	1	0	1	0	23
Домовая мышь	<i>fgf16</i> , 3	104808083..104820138 (12055)	2	0	3	0	9	0	7	21

Таблица 8. Частота встречаемости диспергированных (не-LTR) и tandem повторов в геномах человека, крупного рогатого скота, домашнего кролика и домового мыши, %

Table 8. Frequency of interspersed (non-LTR) and tandem repeats in genomes of *Homo sapiens*, *Bos taurus*, *Oryctolagus cuniculus*, and *Mus musculus*, %

Вид \ Повторы	SINE/Alu, tRNA-C	SINE/MIR	LINE/L1	LINE/L2	STR
Человек	10,5	2,9	17,5	3,7	1,5
Крупный рогатый скот	9,4	2,7	26,2	2,7	0,9
Домашний кролик	18,4	1,6	14,9	1,8	1,4
Домовая мышь	7,2	0,6	19,9	0,4	3,1

Примечание: на основе данных из источника <https://www.repeatmasker.org/genomicDatasets/RMGenomicDatasets.html>

Note: based on data from <https://www.repeatmasker.org/genomicDatasets/RMGenomicDatasets.html>

Выраженное отличие генома домашнего кролика от других видов крупных млекопитающих по относительно повышенной частоте встречаемости «молодых» SINE среди диспергированных повторов описана в источнике [66]. Выполнено также сравнение эволюционных скоростей утраты и приобретения диспергированных повторов у человека и домового мыши. Геном мыши характеризуется ускоренной потерей и заменой «древних» повторов по сравнению с человеком. Только около 40 % геномной ДНК сохраняется общей со времен расхождения этих двух видов от предкового (примерно 100 млн лет назад) [8].

Накопленные данные позволяют предположить, что на геномном уровне наблюдаемые отличия по количеству «молодых» и «древних» диспергированных повторов ДНК и, соответственно, вытеснению «древних» «молодыми» в определенной степени обусловлены различиями в плодовитости (например, многоплодные – домашний кролик, домовая мышь и малоплодные – человек, крупный рогатый скот) и скоростью смены поколений.

Межгенные отличия могут иметь сложную природу. Так, сохранение «древних» повторов SINE/MIR и LINE/L2 в генах, фланкирующих ген *mstn* у домашнего кролика, может быть обусловлено определенной нестабильностью этого геномного региона, в котором у других видов происходит замена гена *akap19* на ген *c2orf88*. У кролика 5' фланг гена *mstn* перекрывается с 5' флангом гена *akap19*, что, потенциально, может требовать определенной повышенной защищенности от вытеснения «древних» повторов. Поскольку в области 5' флангов белок-кодирующих генов расположены нуклеотидные мотивы, тесно связанные с регуляцией генной экспрессии, можно ожидать, что защищенность от встроок транспозонов способна определяться не столько фактом перекрывания (вложенности) одного гена в другой, сколько специфическими нуклеотидными мотивами в такой общей области.

В группе генов, генетически сцепленных с геном *lepr*, обнаруживаются две особенности: у человека наблюдаются по крайней мере две инверсии порядка генов по сравнению с другими видами и, кроме того,

у этих генов присутствует выраженная изменчивость по количеству экзонов (человек, крупный рогатый скот, домашний кролик, домовая мышь: в гене *dnajc6* – 21, 21, 24, 23 экзона; в гене *lepr* – 20, 21, 27, 21 экзон; в гене *pde4b* – 25, 16, 23, 26 экзонов; *sgip1* – 29, 25, 28, 29 экзонов соответственно). Поскольку изменчивость по количеству экзонов предполагает присутствие специфических условий и особенностей транспозонов, способствующих этому процессу [67], возможно, их наличие в этом регионе способствовало и увеличению инверсий порядка генов, и отклонениям от количества экзонов, типичных для других видов. Так, в определенной степени увеличение нестабильности в регионе локализации этой группы генов, по-видимому, способствовало сохранению у человека «древних» диспергированных элементов (рис. 4).

Полученные данные позволяют заключить, что полногеномные исследования только приблизительно отражают события, происходящие на уровне отдельных генов, которые необходимо учитывать при разработке дизайна геномного редактирования, перенесения результатов, полученных на одном объекте на другой и, соответственно, прогнозирования ожидаемых результатов. Это приводит к необходимости сравнительного анализа организации и эволюции конкретных геномных участков, потенциальных мишеней редактирования.

## Выводы

На геномном уровне обнаружены отличия между исследованными видами млекопитающих по вытеснению «древних» диспергированных повторов «молодыми» диспергированными повторами у многоплодных видов с коротким периодом смены поколений (домашний кролик, домовая мышь) по сравнению с крупными, малоплодными млекопитающими с относительно большим периодом смены поколений (человек, крупный рогатый скот).

На основании анализа функциональных особенностей среди генов, генетически сцепленных с генами меланофилина (*mlph*), миостатина (*mstn*), рецептора лептина (*lepr*), ремоделинга хроматина (*atrx*)

и эволюционно консервативной хроматиновой петли *ayts2*, *galnt17*, и *caln1*, выделены 5 функциональных групп, кодируемых соответствующими генами: 4 генетически тесно сцепленных гена с геном *lepr* вовлечены во внутриклеточный трафик сигнальных молекул; 4 гена, сцепленных с геном *mlph* – в межклеточный трафик сигнальных молекул; 4 фланговых гена для гена *mstn* – в фундаментальные внутриклеточные биохимические процессы (метаболизм липидов, глюкозы, трикарбоновых кислот, репарации ДНК); продукты четырех тесно сцепленных генов с *atrх*, локализованные в хромосоме X у всех млекопитающих, контролируют трафик магния, меди, темпы клеточного деления и антиоксидантную защиту; 3 гена хроматиновой петли *ayts2*, *galnt17*, и *caln1* связаны с нейрогенезом.

У всех исследуемых видов наименьшим количеством повторов отличалась группа генов, генетически сцепленных с *mlph*, наибольшим – входящие в хроматиновую петлю. Несмотря на известный избыток диспергированного повтора LINE/L1 в хромосоме X, в связи с механизмом инактивации одной из хромосом X у млекопитающих, это реализуется не у всех генов, локализованных в хромосоме X. Не выявлено прямого влияния перекрытия нуклеотидных последовательностей генов на частоту встречаемости повторов. Наибольшее количество статистически достоверных положительных корреляций обнаруживается между разными повторами в группах генов, сцепленных с *mstn* (за исключением домашнего кролика) и *lepr*, наименьшее – в хроматиновой петле 3 генов. Наиболее часто в положительные корреляции с транспозонами вовлекались микросателлитные повторы (STR). Выделены два блока генов, в которых, в отличие от других, обнаруживается повышенная частота встречаемости «древних» диспергированных повторов (SINE/MIR, LINE/L2):

у домашнего кролика – генетически сцепленных с геном *mstn*, у человека – с геном *lepr*. У домашнего кролика локализация гена *mstn* отличается от других видов тем, что его 5' фланг частично перекрывается с 5' флангом гена *akap19*; у человека область локализации группы генов, генетически сцепленных с геном *lepr*, отличается по инверсиям от других рассмотренных видов, а также изменчивостью по количеству экзонов у разных видов по генам этой группы. То есть, оба этих геномных участка характеризуются определенной нестабильностью. По-видимому, это и может лежать в основе относительно повышенной частоты сохранения и, соответственно, встречаемости в них «древних» повторов.

Таким образом, поскольку геномные отличия, генспецифические особенности распределения диспергированных и tandemных повторов играют фундаментальную роль в структурно-функциональной организации генома, они требуют особого внимания при подборе мишеней геномного редактирования.

#### Критерии авторства

Авторы внесли равный вклад в создание настоящей статьи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Contribution

All the authors contributed equally to the study and bear equal responsibility for the information published in this article.

#### Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest regarding the publication of this article.

### Список литературы / References

1. Alariqi M, Ramadan M, Yu L, Hui F, Hussain A, et al. Enhancing specificity, precision, accessibility, flexibility, and safety to overcome traditional CRISPR/Cas editing challenges and shape future innovations. *Advanced Science*. 2025; 12(28):e2416331. <https://doi.org/10.1002/adv.202416331>
2. Pandey S, Choudhari JK, Tripathi A, Singh A, Antony A, et al. Artificial intelligence-based genome editing in CRISPR/Cas9. *Artificial Intelligence (AI) in Cell and Genetic Engineering*. 2025;2952:273–282. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4690-8\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4690-8_16)
3. Косовский Г. Ю., Скобель О. И., Глазко Т. Т. Потенциальные источники негативных эффектов геномного редактирования у животных. *Сельскохозяйственная биология*. 2024. Т. 59. № 6. С. 1118–1130. [Kosovsky GYu, Skobel OI, Glazko TT. Potential sources of negative effects of gene editing in animals. *Agricultural Biology*. 2024;59(6):1118–1130. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15389/agrobiol.2024.6.1118eng>
4. Глазко В. И., Косовский Г. Ю., Глазко Т. Т. Геномное редактирование животных сельскохозяйственных видов. Рязань: Book Jet; 2024. 164 с. [Glazko VI, Kosovskiy GYu, Glazko TT. *Genomic editing of livestock animals*. Ryazan: Book Jet; 2024. 164 p. (In Russ.)]
5. Kwon D-H, Gim G-M, Yum S-Y, Jang G. Current status and future of gene engineering in livestock. *BMB Reports*. 2024;57(1):50–59. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2023-0208>

6. Tahsin A, Tasnim Z, Chowdhury M, Hassin K, Meraz GH, *et al.* CRISPR-Embedding: CRISPR/Cas9 off-target activity prediction using DNA *k*-mer embedding. *Computational and Structural Biotechnology Reports*. 2025;2:100043. <https://doi.org/10.1016/j.csbr.2025.100043>
7. Groza T, Gomez FL, Mashhadi HH, Muñoz-Fuentes V, Gunes O, *et al.* The international mouse phenotyping consortium: Comprehensive knockout phenotyping underpinning the study of human disease. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(D1):D1038–D1045. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac972>
8. Buckley RM, Kortschak RD, Adelson DL. Divergent genome evolution caused by regional variation in DNA gain and loss between human and mouse. *PLOS Computational Biology*. 2018;14(4):e1006091. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006091>
9. Ali A, Han K, Liang P. Role of transposable elements in gene regulation in the human genome. *Life*. 2021;11(2):118. <https://doi.org/10.3390/life11020118>
10. Modzelewski AJ, Gan Chong J, Wang T, He L. Mammalian genome innovation through transposon domestication. *Nature Cell Biology*. 2022;24(9):1332–1340. <https://doi.org/10.1038/s41556-022-00970-4>
11. Zeng L, Pederson SM, Kortschak RD, Adelson DL. Transposable elements and gene expression during the evolution of amniotes. *Mobile DNA*. 2018;9:17. <https://doi.org/10.1186/s13100-018-0124-5>
12. Gebrie A. Transposable elements as essential elements in the control of gene expression. *Mobile DNA*. 2023;14(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13100-023-00297-3>
13. Monsen Ø, Grønvold L, Datsomor A, Harvey T, Kijas J, *et al.* The role of transposon activity in shaping cis-regulatory element evolution after whole-genome duplication. *Genome Research*. 2025;35(3):475–488. <https://doi.org/10.1101/gr.278931.124>
14. Silaeva YY, Safonova PD, Popov DV, Filatov MA, Okulova YuD, *et al.* Generation of *LEPR* knockout rabbits with CRISPR/CAS9 system. *Doklady Biological Sciences*. 2024;518:248–255. <https://doi.org/10.1134/S0012496624600234>
15. Andrade P, Alves JM, Pereira P, Rubin CJ, Silva E, *et al.* Selection against domestication alleles in introduced rabbit populations. *Nature Ecology & Evolution*. 2024;8(8):1543–1555. <https://doi.org/10.1038/s41559-024-02443-3>
16. Farré M, Kim J, Proskuryakova AA, Zhang Y, Kulemzina AI, *et al.* Evolution of gene regulation in ruminants differs between evolutionary breakpoint regions and homologous synteny blocks. *Genome Research*. 2019;29(4):576–589. <https://doi.org/10.1101/gr.239863.118>
17. Damas J, Corbo M, Kim J, Turner-Maier J, Farré M, *et al.* Evolution of the ancestral mammalian karyotype and syntenic regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;119(40):e2209139119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2209139119>
18. Li L, Zhang T, Farhab M, Xia XX, Reza AMMT, *et al.* Comprehensive analysis of *circRNAs* and *lncRNAs* involvement in the development of skeletal muscle in myostatin-deficient rabbits. *Animal Biotechnology*. 2025;36(1):2465624. <https://doi.org/10.1080/10495398.2025.2465624>
19. Lee J, Kim D-H, Lee K. Research note: Injection of adenoviral CRISPR/Cas9 system targeting melanophilin gene into different sites of embryos induced regional feather color changes in posthatch quail. *Poultry Science*. 2023;102(11):103087. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2023.103087>
20. Chen CY, Seward CH, Song Y, Inamdar M, Leddy AM, *et al.* *Galnt17* loss-of-function leads to developmental delay and abnormal coordination, activity, and social interactions with cerebellar vermis pathology. *Developmental Biology*. 2022;490:155–171. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2022.08.002>
21. Hubley R, Finn RD, Clements J, Eddy SR, Jones TA, *et al.* The Dfam database of repetitive DNA families. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D81–D89. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1272>
22. Sriwastva MK, Deng ZB, Wang B, Teng Y, Kumar A, *et al.* Exosome-like nanoparticles from Mulberry bark prevent DSS-induced colitis via the AhR/COPS8 pathway. *EMBO Reports*. 2022;23(3):e53365. <https://doi.org/10.15252/embr.202153365>
23. Liu Y, Shah SV, Xiang X, Wang J, Deng ZB, *et al.* COP9-associated CSN5 regulates exosomal protein deubiquitination and sorting. *The American Journal of Pathology*. 2009;174(4):1415–1425. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080861>
24. Wang H, Mizuno K, Takahashi N, Kobayashi E, Shirakawa J, *et al.* Melanophilin accelerates insulin granule fusion without predocking to the plasma membrane. *Diabetes*. 2020;69(12):2655–2666. <https://doi.org/10.2337/db20-0069>
25. Chon NL, Tran S, Miller CS, Lin H, Knight JD. A conserved electrostatic membrane-binding surface in synaptotagmin-like proteins revealed using molecular phylogenetic analysis and homology modeling. *Protein Science*. 2024;33(1):e4850. <https://doi.org/10.1002/pro.4850>
26. Babina M, Franke K, Bal G. How “neuronal” are human skin mast cells? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(18):10871. <https://doi.org/10.3390/ijms231810871>
27. Bed’hom B, Vaez M, Coville JL, Gourichon D, Chastel O, *et al.* The lavender plumage colour in Japanese quail is associated with a complex mutation in the region of *MLPH* that is related to differences in growth, feed consumption and body temperature. *BMC Genomics*. 2012;13:442. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-442>

28. Ly T, Oh JY, Sivakumar N, Shehata S, La Santa Medina N, et al. Sequential appetite suppression by oral and visceral feedback to the brainstem. *Nature*. 2023;624:130–137. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06758-2>
29. Beaumont KA, Hamilton NA, Moores MT, Brown DL, Ohbayashi N, et al. The recycling endosome protein Rab17 regulates melanocytic filopodia formation and melanosome trafficking. *Traffic*. 2011;12(5):627–643. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2011.01172.x>
30. Li P, Zhang Q, Tang H. INPP1 up-regulation by miR-27a contributes to the growth, migration and invasion of human cervical cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(11):7709–7716. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14644>
31. Molloy AM, Pangilinan F, Mills JL, Shane B, O'Neill MB, et al. A common polymorphism in *HIBCH* influences methylmalonic acid concentrations in blood independently of cobalamin. *The American Journal of Human Genetics*. 2016;98(5):869–882. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.005>
32. Dias AP, Rehmani T, Salih M, Tuana B. Tail-anchored membrane protein SLMAP3 is essential for targeting centrosomal proteins to the nuclear envelope in skeletal myogenesis. *Open Biology*. 2024;14(10):240094. <https://doi.org/10.1098/rsob.240094>
33. Grobet L, Martin LJR, Poncelet D, Pirottin D, Brouwers B, et al. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nature Genetics*. 1997;17:71–74. <https://doi.org/10.1038/ng0997-71>
34. Kambadur R, Sharma M, Smith TP, Bass JJ. Mutations in *myostatin* (*GDF8*) in double-muscling Belgian Blue and Piedmontese cattle. *Genome Research*. 1997;7:910–915. <https://doi.org/10.1101/gr.7.9.910>
35. Mosher DS, Quignon P, Bustamante CD, Sutter NB, Mellers CS, et al. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLOS Genetics*. 2007;3(5):e79. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030079>
36. Boman IA, Våge DI. An insertion in the coding region of the *myostatin* (*MSTN*) gene affects carcass conformation and fatness in the Norwegian Spælsau (*Ovis aries*). *BMC Research Notes*. 2009;2:98. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-98>
37. Sahu AR, Jeichitra V, Rajendran R, Raja A. Novel report on mutation in exon 3 of myostatin (*MSTN*) gene in Nilagiri sheep: An endangered breed of South India. *Tropical Animal Health and Production*. 2019;51:1817–1822. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01873-7>
38. Stinckens A, Luyten T, Bijttebier J, Van den Maagdenberg K, Dieltiens D, et al. Characterization of the complete porcine *MSTN* gene and expression levels in pig breeds differing in muscularity. *Animal Genetics*. 2008;39(6):586–596. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2008.01774.x>
39. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hübner C, Riebel T, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(26):2682–2688. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040933>
40. Saunders MA, Good JM, Lawrence EC, Ferrell RE, Li W-H, et al. Human adaptive evolution at *myostatin* (*GDF8*), a regulator of muscle growth. *The American Journal of Human Genetics*. 2006;79(6):1089–1097. <https://doi.org/10.1086/509707>
41. Marzec P, Richer M, Lahue RS. Therapeutic targeting of mismatch repair proteins in triplet repeat expansion diseases. *DNA Repair*. 2025;147:103817. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2025.103817>
42. Edvardson S, Cinnamon Y, Ta-Shma A, Shaag A, Yim YI, et al. A deleterious mutation in *DNAJC6* encoding the neuronal-specific clathrin-uncoating co-chaperone auxilin, is associated with juvenile parkinsonism. *PLOS One*. 2012;7(5):e36458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036458>
43. Han Y-C, Ma B, Guo S, Yang M, Li L-J, et al. Leptin regulates disc cartilage endplate degeneration and ossification through activation of the MAPK-ERK signalling pathway *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018;22(4):2098–2109. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13398>
44. Xiao H, Li W, Qin Y, Lin Z, Qian C, et al. Crosstalk between lipid metabolism and bone homeostasis: Exploring intricate signaling relationships. *Research*. 2024;7:0447. <https://doi.org/10.34133/research.0447>
45. Londraville RL, Tuttle M, Liu Q, Andronowski JM. Endospanin is a candidate for regulating leptin sensitivity. *Frontiers in Physiology*. 2022;12:786299. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.786299>
46. Su Y, Ding J, Yang F, He C, Xu Y, et al. The regulatory role of PDE4B in the progression of inflammatory function study. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:982130. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.982130>
47. Decet M, Scott P, Kuenen S, Meftah D, Swerts J, et al. A candidate loss-of-function variant in *SGIP1* causes synaptic dysfunction and recessive parkinsonism. *Cell Reports Medicine*. 2024;5(10):101749. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101749>
48. Fang Y, Barrows D, Dabas Y, Carroll TS, Singer S, et al. *ATRX* guards against aberrant differentiation in mesenchymal progenitor cells. *Nucleic Acids Research*. 2024;52(9):4950–4968. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac160>
49. Rigueur D. A primer for fibroblast growth factor 16 (FGF16). *Differentiation*. 2024;140:100817. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2024.100817>
50. Del Pino Molina L, Monzón Manzano E, Gianelli C, Bravo Gallego LY, Bujalance Fernández J, et al. Effects of two different variants in the *MAGTI* gene on B cell subsets, platelet function, and cell glycome composition. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1547808. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1547808>

51. Liu X, Li W, Yang C, Luo J, Tang B. Cuproptosis-related genes signature could predict prognosis and the response of immunotherapy in cervical cancer. *Translational Cancer Research*. 2025;14(1):129–140. <https://doi.org/10.21037/tcr-24-641>
52. Bai T, Wang L, Qiao Z, Wang Z. Cuproptosis, a potential target for the therapy of diabetic critical limb ischemia. *Free Radical Biology and Medicine*. 2025;234:131–140. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.04.022>
53. Lu B, Nie X-H, Yin R, Ding P, Su Z-Z, *et al.* PGAM4 silencing inhibited glycolysis and chemoresistance to temozolomide in glioma cells. *Cell Biology International*. 2023;47(4):776–786. <https://doi.org/10.1002/cbin.11983>
54. Hori K, Shimaoka K, Hoshino M. *AUTS2* gene: Keys to understanding the pathogenesis of neurodevelopmental disorders. *Cells*. 2021;11(1):11. <https://doi.org/10.3390/cells11010011>
55. Weisner PA, Chen CY, Sun Y, Yoo J, Kao WC, *et al.* A mouse mutation that dysregulates neighboring *Galnt17* and *Auts2* genes is associated with phenotypes related to the human *AUTS2* syndrome. *G3 Genes*. 2019;9(11):3891–3906. <https://doi.org/10.1534/g3.119.400723>
56. Raman J, Guan Y, Perrine CL, Gerken TA, Tabak LA. UDP-*N*-acetyl- $\alpha$ -D-galactosamine: polypeptide *N*-acetyl-galactosaminyltransferases: Completion of the family tree. *Glycobiology*. 2012;22(6):768–777. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwr183>
57. Narimatsu Y, Büll C, Chen Y-H, Wandall HH, Yang Z, *et al.* Genetic glycoengineering in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2021;296:100448. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100448>
58. Engmann O, Labonté B, Mitchell A, Bashtrykov P, Calipari ES, *et al.* Cocaine-induced chromatin modifications associate with increased expression and three-dimensional looping of *Auts2*. *Biological Psychiatry*. 2017;82(11):794–805. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.013>
59. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, *et al.* Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology*. 2011;76(24):2111. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000399191.79091.28>
60. Kelly E, Meng F, Fujita H, Morgado F, Kazemi Y, *et al.* Regulation of autism-relevant behaviors by cerebellar-prefrontal cortical circuits. *Nature Neuroscience*. 2020;23:1102–1110. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0665-z>
61. Gilbert J, Man H-Y. Fundamental elements in autism: From neurogenesis and neurite growth to synaptic plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017;11:359. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00359>
62. Warren WC, Hillier LW, Marshall Graves JA, Birney E, Ponting CP, *et al.* Genome analysis of the platypus reveals unique signatures of evolution. *Nature*. 2008;453:175–183. <https://doi.org/10.1038/nature06936>
63. Adelson DL, Raison JM, Edgar RC. Characterization and distribution of retrotransposons and simple sequence repeats in the bovine genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(31):12855–12860. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901282106>
64. Glazko VI, Kosovsky GYu, Glazko TT. The sources of genome variability as domestication drivers (review). *Agricultural Biology*. 2022;57(5):832–851. <https://doi.org/10.15389/agrobiol.2022.5.832eng>
65. Zattera ML, Bruschi DP. Transposable elements as a source of novel repetitive DNA in the eukaryote genome. *Cells*. 2022;11(21):3373. <https://doi.org/10.3390/cells11213373>
66. Zhao P, Peng C, Fang L, Wang Z, Liu GE. Taming transposable elements in livestock and poultry: A review of their roles and applications. *Genetics Selection Evolution*. 2023;55(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12711-023-00821-2>
67. Mikina W, Hałakuc P, Milanowski R. Transposon-derived introns as an element shaping the structure of eukaryotic genomes. *Mobile DNA*. 2024;15(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13100-024-00325-w>

#### Дополнительная информация об авторах / Additional information about the authors

Косовский Глеб Юрьевич / Gleb Yu. Kosovsky ORCID 0000-0003-3808-3086; eLIBRARY SPIN 3736-3480  
Глазко Татьяна Теодоровна / Tatiana T. Glazko ORCID 0000-0002-3879-6935; eLIBRARY SPIN 9581-8980