

УДК 575.165

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ РЕГУЛЯЦИИ СОМАТИЧЕСКОГО РОСТА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2020 г. Д. Е. Романов\*

Академия биологии и биотехнологии Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия

\*e-mail: rdme@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.06.2020 г.

После доработки 29.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

Проблема регуляции роста млекопитающих остается одной из нерешенных проблем в биологии. В статье рассмотрены системные и локальные механизмы регуляции роста и обсуждается наличие общей генетической программы регуляции роста млекопитающих. Сообщается, что полногеномный анализ экспрессии позволил выявить ряд регулирующих рост генов, синхронно замолкающих с возрастом, которые могут являться мастер-регуляторами этой программы. Поднят вопрос, за счет чего может осуществляться эволюционная подстройка генетической программы регуляции роста у разных видов млекопитающих, что приводит к существенному различию между видами таких морфофизиологических характеристик, как масса и размер тела, период полового созревания и продолжительность жизни. С помощью межвидового сравнения геномных последовательностей показано, что одним из факторов эволюционной подстройки генетической программы может выступать геномное расстояние между регуляторными элементами генов. Выявлена тесная корреляция между массой и размером тела взрослого животного и геномным расстоянием между консервативными элементами генома в окрестности некоторых регулирующих рост генов млекопитающих. Проанализировано, как геномное положение гена на хромосоме может влиять на регуляцию экспрессии генов. Обнаружена значимая корреляция между возрастом полового созревания и геномным расстоянием от гена до ближайшей теломеры для генов соматотропной оси *Ghrh* и *Sst*. Указано, что геномное расстояние от гена до ближайшей теломеры также может выступать фактором эволюционной подстройки генетической программы регуляции роста млекопитающих.

**Ключевые слова:** гены регуляции роста, консервативные элементы генома, геномное расстояние, морфофизиологические характеристики, млекопитающие

**DOI:** 10.31857/S004213242006006X

### ВВЕДЕНИЕ

Контроль регуляции роста органов и организма остается центральным вопросом биологии. Масса тела взрослых млекопитающих может принимать значения в широком диапазоне, начиная от 1.5 г у карликовой многозубки (*Suncus etruscus*) и заканчивая 150 т у синих китов (*Balaenoptera musculus*), то есть она различается более чем на 8 порядков. При этом развитие начинается из одной небольшой клетки, и все млекопитающие обладают сходным планом строения тела и набором органов. Уже эти факты позволяют заключить, что рост организма млекопитающего является тонко контролируемым процессом (Penzo-Mendez, Stanger, 2015).

Было предложено несколько потенциальных молекулярных механизмов контроля роста млекопитающих.

Соматический рост может быть вызван как увеличением уровня пролиферации клеток (ги-

перплазия), так и увеличением размеров самих клеток (гипертрофия). В делящихся клетках оба этих фактора взаимосвязаны, что обеспечивает постоянство среднего размера клеток на фоне увеличения общего числа клеток (Jorgensen, Tuers, 2004).

Показано, что уменьшение скорости соматического роста вызвано уменьшением уровня пролиферации клеток и последующим замедлением скорости роста самих клеток. К примеру, у крыс в период с момента рождения до достижения одномесячного возраста общее количество ДНК во всех клетках, напрямую связанное с количеством клеток, увеличивается семикратно, в то время как количество белка в каждой клетке, что отражает размер клетки, увеличивается трехкратно (Winick, Noble, 1965).

С другой стороны, тело человека, например, содержит около  $10^{13}$  клеток, а 25-граммовая мышь —  $3 \times 10^9$  клеток, и 3000-кратная разница в весе

между этими видами объясняется 3000-кратной разницей именно в количестве клеток (Lui, Baron, 2011). Принимая во внимание, что размеры самих клеток практически одинаковы у всех млекопитающих, огромнейшая разница в размерах тела взрослых особей обусловлена в первую очередь разницей в количестве клеток, нежели в их размере. Таким образом, замедление скорости роста млекопитающих связано с уменьшением уровня пролиферации клеток.

Причинами уменьшения уровня пролиферации клеток могут выступать как увеличение времени клеточного цикла, так и уменьшение доли растущих клеток. У мышей показано, что при развитии почек и печени время клеточного цикла растущих клеток практически не меняется, в то время как доля растущих клеток значительно падает (Chang et al., 2008). Схожие результаты были получены на крысах (Post, Hoffman, 1964; Schultze et al., 1978). Таким образом, уменьшение уровня пролиферации клеток обусловлено уменьшением доли делящихся клеток.

Замедление скорости соматического роста может быть вызвано изменением соотношения между стволовыми, дифференцирующимися и дифференцированными клетками. В частности, оно может быть связано с уменьшением доли пролиферирующих стволовых клеток или же с уменьшением числа этих клеток. Также может падать уровень пролиферации дифференцирующихся из стволовых клеток. Изучение у кролика хрящевой пластинки роста, в которой представлены все три указанных выше типа клеток, показало, что замедление роста ассоциировано с исчерпанием пула первичных клеток (Schrier et al., 2006).

Наблюдения за ростом различных органов показывают, что рост скоординирован по времени, по реакциям на внешние или внутренние условия и эволюционно (Widdowson, 1970). Показано, что замедление роста происходит одновременно во многих органах, но, быть может, с разными темпами (Winick, Noble, 1966). К примеру, замедление роста центральной нервной системы происходит гораздо раньше, чем у большинства органов (Bogin, 1999). Скоординированное замедление роста органов наблюдается также при недостатке гормона роста Gh1, гипотиреозе или неполноценном питании, причем пропорции тела сохраняются. При нормализации условий наблюдается явление “наверстывания” роста (Finkelstein et al., 2013).

Нокаут некоторых регулирующих рост генов также может приводить к изменению размеров тела у мышей, однако различные органы в разной степени реагируют на это воздействие. В частности, при удалении гена *Ghr* рецептора гормона роста у мыши вес большинства органов пропорционально уменьшается, за исключением почек и селезенки, которые уменьшаются в большей степени, и мозга,

который, наоборот, уменьшается в меньшей степени (Lupu et al., 2001). Схожий эффект вызывают недостаток Igf1 или тиреоидного гормона у мышей и плацентарная недостаточность у человека, когда уменьшение роста мозга происходит в меньшей степени, нежели всего тела, что ведет к возрастанию массы мозга по отношению к массе тела (Beck et al., 1995; Calikoglu et al., 1996; Sankaran, Kyle, 2009). Наконец, известно, что гомологичные органы у разных видов млекопитающих пропорционально изменяются согласно размерам тела животного.

### СИСТЕМНЫЕ ФАКТОРЫ КОНТРОЛЯ СОМАТИЧЕСКОГО РОСТА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Скоординированное уменьшение скорости роста может быть обусловлено системными факторами. В частности, гормоны играют ключевую роль в развитии насекомых, когда по достижении определенного размера уровень ювенильного гормона падает одновременно с увеличением уровня экдизона, что вызывает остановку роста и начало метаморфоза (Nijhout, 2003).

У млекопитающих системная регуляция роста осуществляется семейством генов соматотропной оси, основными представителями которого являются гены *Gh1*, *Ghrh*, *Ghrl*, *Igf1*, *Sst*, *Igfbp3* и *Igfbp1* (Lui, Baron, 2011; Lui et al., 2015).

В частности, гормон роста Gh1 может оказывать существенное влияние на массу тела взрослого животного. Мыши, лишённые рецептора гормона роста, оказываются на 60% меньше по массе, нежели нормальные мыши. Недостаток Igf1 ведет еще к большему уменьшению массы тела, и масса таких мышей составляет 30% от нормы (Lupu et al., 2001). И наоборот, сверхэкспрессия этих гормонов ведет к увеличению размеров тела (Mathews et al., 1988). Аналогичные эффекты наблюдаются и у человека.

Гормон роста Gh1 оказывает влияние в большей степени на постнатальное развитие, в то время как Igf1 влияет и на пре-, и на постнатальный рост (Woods et al., 1996). В целом, уровень Gh1 в зародышах человека, овцы и грызунов оказывается значительно выше уровня этого гормона у взрослой особи (Gluckman et al., 1981).

Интересно отметить, что масса тела различных пород собак ассоциирована с разными аллельными вариантами гена *Igf1* и уровнем этого гормона (Sutter et al., 2007; Greer et al., 2011).

Тем не менее, существует множество доказательств, демонстрирующих вторичность роли системных факторов в регуляции роста (Lui, Baron, 2011). Во-первых, показано, что уровень Gh1 не влияет на нормальный рост плода (Laron et al., 1993; Lupu et al., 2001). Во-вторых, введение по-

стоянных доз гормона Gh1 людям с недостатком этого гормона также ведет к нормальному развитию. В-третьих, замедление роста происходит и при сверхэкспрессии гормонов Gh1 или Igf1, хотя при этом наблюдается существенное увеличение размеров тела (Mathews et al., 1988; Hoeflich et al., 2001). В-четвертых, уменьшение уровня Gh1 в начале жизни не сопровождается уменьшением уровней Igf1 или Igfbp3 (Leger et al., 1996; Kawai et al., 1999). Более того, концентрация Igf1, через который и проявляется основное действие гормона роста Gh1, продолжает увеличиваться на фоне замедления скорости роста (Zarf et al., 1981). Рост концентрации Igf1 сопровождается увеличением уровня Igfbp3, который стабилизирует свободный Igf1 (Leger et al., 1996; Kawai et al., 1999), что, однако, может уменьшать биодоступность Igf1. Тем не менее, концентрация свободного Igf1 повышается с возрастом (Kawai et al., 1999).

Таким образом, оба гормона соматотропной оси – Gh1 и Igf1, хотя и осуществляют системную регуляцию роста, но, по-видимому, не оказывают существенного влияния на замедление роста. Существуют, однако, доказательства, что Igf1 может являться паракринным регулятором (Govoni et al., 2007).

Питание также может модулировать рост. Известно, что недостаток питания приводит к задержке роста (Winick, Noble, 1966; Victoria et al., 2008). Тем не менее, избыточное питание не останавливает замедление роста. В частности, у крыс, свиней и кур избыточное питание хотя и приводит к увеличению массы тела, но в основном за счет накопления жира, а не белка (Nir et al., 1978; Pekas, 1985; Drewry et al., 1988).

Интересно отметить, что женский половой гормон – эстроген – также оказывает влияние на замедление роста, в частности, на развитие хрящевой пластинки роста (Lui, Baron, 2011). Показано, что недостаток эстрогена приводит к удлинению этапа слияния эпифизов и таким образом продлевает рост костей (Smith et al., 1994).

#### ЛОКАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ КОНТРОЛЯ СОМАТИЧЕСКОГО РОСТА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Многочисленные эксперименты по трансплантации органов между животными разного возраста показывают, что орган из молодой особи продолжает расти с той же скоростью, будучи пересаженным взрослой особи (Lui, Baron, 2011; Lui et al., 2015). Таким образом, программа регуляции роста органа заложена в самом органе и в меньшей степени подвержена влиянию внешних факторов. Следует отметить, что это не исключает участия системных факторов в замедлении роста,

однако показывает главенствующую роль локальных механизмов регуляции роста.

Локальные механизмы регуляции роста могут в свою очередь быть как автономными, внутриклеточными, так и паракринными, основанными на взаимодействии клеток друг с другом, а контроль роста может осуществляться некоторой генетической программой (Lui et al., 2015).

В частности, показано снижение *in vivo* пролиферативной активности клеток зоны покоя хондроцитов в хрящевой пластинке роста (Schrier et al., 2006), однако те же клетки, будучи помещенными в культуру, демонстрируют независимость способности к пролиферации от возраста донора (Nilsson et al., 2005).

В другом случае удаление половины печени у мышей вызывает регенерацию ткани до исходного объема (Lui, Baron, 2011; Penzo-Mendez, Stanger, 2015). Интересно отметить, что пересадка печени большего размера может приводить к уменьшению массы органа (Fausto et al., 2012), однако щитовидная железа, почки, кишки или хрящи не изменяют своего размера при пересадке (Lui, Baron, 2011).

#### ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА РЕГУЛЯЦИИ РОСТА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Существует большое число данных экспериментов, когда нокаут генов приводил к задержке роста или гигантизму, что свидетельствует о роли этих генов или ассоциированных сигнальных путей в регуляции роста. В частности, показана роль онкогенного сигнального пути с-Мус (Trumpp et al., 2001) и каскада киназы Hippo в регуляции роста (Chau et al., 2011). Тем не менее, не известно, влияет ли модуляция этих регуляторных систем на замедление роста.

Было выдвинуто предположение о существовании единой генетической программы регуляции роста (Lui et al., 2008, 2010a, b; Finkelstein et al., 2009; Lui, Baron, 2011; Delaney et al., 2014). Впервые существование такой программы было продемонстрировано с помощью полногеномного анализа экспрессии генов у растущих мышей, крыс и овец (Lui et al., 2008, 2010b; Finkelstein et al., 2009; Delaney et al., 2014). Наличие такой единой программы регуляции объясняет скоординированное замедление роста органов при сохранении пропорций тела.

Было показано постепенное уменьшение с возрастом экспрессии множества генов. Сюда входят гены белков факторов роста *Igf2* и *Mdk* и генов белков транскрипционных факторов *Mycn*, *Plagl1*, *Ezh2*, *Mest*, *Smo*, *E2f3*, *Peg3* и *Gpc3* (Lui et al., 2008, 2010b; Finkelstein et al., 2009; Delaney et al., 2014). Эксперименты по нокауту этих генов дей-

ствительно подтверждают участие этих генов в регуляции роста.

На настоящий момент остаются не известны молекулярные механизмы, контролирующие скоординированное уменьшение экспрессии этих генов. Предполагается, что в основе этого явления могут лежать эпигенетические механизмы.

Особо следует подчеркнуть, что остаются также невыясненными факторы, которые могли бы лежать в основе эволюционного модулирования соответствующей генетической программы и таким образом объясняющие существенное различие в массе тела между различными видами млекопитающих.

Важно упомянуть о связи микроРНК и замолкании регулирующих рост генов. Поскольку одна микроРНК может иметь множество мишеней, было выдвинуто предположение, что уменьшение с возрастом экспрессии указанных выше генов вызвано увеличением с возрастом экспрессии некоторой общей микроРНК. Эксперименты с использованием ДНК-микрочипов показали, что четыре вида микроРНК, три из которых принадлежат семейству miR29, увеличивали свою экспрессию с возрастом во многих органах (Kamran et al., 2015; Lui, 2016).

Биоинформатический анализ показал, что предсказанные мишени MIR29 сверхпредставлены в генах, уменьшающих свою экспрессию с возрастом во многих тканях. Для генов *Igf1*, *Mest* и *Igf2bp1* было экспериментально показано, что они действительно являются мишенями этих микроРНК (Kamran et al., 2015).

Предполагалось, что ген *MIR29* негативно регулирует рост органов и что увеличение экспрессии гена *MIR29* во время ранней жизни может помочь уменьшить экспрессию регулирующих рост генов, что в итоге приведет к постепенному замедлению роста с возрастом. Также предполагалось, что нокаут гена *MIR29* приведет к увеличенному размеру тела и скорости роста. Тем не менее, нокаутные по гену *MIR29* мыши не показали сверхроста, а вместо этого показали уменьшение роста и умерли в течение четырех недель. Проверка этих мышей показала, что наблюдались серьезные дефекты в дифференциации гладкой мускулатуры легких, что приводило к проблемам с дыханием и ранней гибели. Однако, неясно, может ли ген *MIR29* служить основным негативным регулятором постнатального роста несмотря на то, что он играет существенную роль в развитии легких (Kamran et al., 2015; Lui, 2016).

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РОСТА

Было выдвинуто предположение, что генетическая регуляция роста млекопитающих может осуществляться за счет эпигенетических эффек-

тов, таких как метилирование ДНК и модификация гистонов (Lui et al., 2008, 2010b; Lui, Baron, 2011).

Недавно было обнаружено, что средневзвешенный уровень метилирования ДНК 353 CpG-сайтов в геноме человека (i) близок к нулю в эмбриональных клетках, (ii) имеет логарифмическую зависимость от возраста до периода полового созревания и линейную — для остальной жизни, причем (iii) эти закономерности справедливы и для тканей шимпанзе (т.н. эпигенетические часы Хорвата) (Horvath, 2013). Важно отметить, что метилирование одних из этих сайтов имело тенденцию к накоплению метилирования с возрастом, в то время как другая часть — наоборот, к потере метилирования.

Была показана связь между изменением уровня метилирования генома и функциональным изменением паттернов экспрессии генов с возрастом (Hannum et al., 2013). Была предложена гипотеза, что накопление с возрастом степени метилирования ДНК увеличивает вероятность выключения промотора или других регуляторных регионов таких, как энхансеры (Christensen et al., 2009). Для некоторых промоторов показано, что уровень их метилирования линейно увеличивается с возрастом (Issa, 2014).

Следует отметить, что эпигенетические модификации гистонов и метилирование ДНК могут являться взаимосвязанными явлениями (Cunradi et al., 2002).

Таким образом, градуальное изменение с возрастом эпигенетического статуса регуляторных элементов гена может вызывать постепенное замолкание некоторых регулирующих рост генов млекопитающих.

## РОЛЬ ТЕЛОМЕРЫ В КОНТРОЛЕ СОМАТИЧЕСКОГО РОСТА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Развитие организма может быть основано на некотором молекулярном механизме, вычисляющем количество клеточных делений (Lui, Baron, 2011). В частности, уменьшение на раннем этапе развития числа прогениторных клеток селезенки не компенсируется в дальнейшем, что приводит к развитию органа меньшего размера (Stanger et al., 2007). Предполагается, что пролиферация прогениторных клеток ограничена автономными внутриклеточными механизмами, и каждая такая клетка может развиваться лишь в фиксированное количество ткани. Напротив, уменьшение на раннем этапе развития числа прогениторных клеток печени не ведет к существенному изменению конечного размера органа, что говорит о другом типе регуляции роста (Stanger et al., 2007). Рост хрящевой пластинки, по-видимому, также регу-

лируется механизмами, основанными на подсчете количества клеточных делений (Schrier et al., 2006).

Одним из наиболее изученных молекулярных механизмов, подсчитывающих количество делений, является эффект укорочения теломеры (Olovnikov, 1996). Показано, что эффект укорочения теломеры играет важную роль в процессах клеточного старения, антираковой защите (García et al., 2007) и, возможно, в старении всего организма (Harley et al., 1990; Lindsey et al., 1991), однако маловероятно, чтобы этот эффект имел центральное значение в контроле роста на начальных этапах жизни (Lui, Baron, 2011). В частности, мутации в гене теломеразы вызывают преждевременное старение у человека и мыши на фоне нормального роста на начальных этапах развития (Kipling, 2001).

Важно отметить, что недавно был открыт эффект теломерного замолкания на длинных расстояниях (telomere position effect over long distances, TPE-OLD), состоящий в физическом сближении теломеры и гена, что ведет к репрессии гена (Robin et al., 2014; Misteli, 2014). По мере укорочения теломеры происходит разделение этих локусов и таким образом ген получает возможность экспрессироваться. Этот эффект был показан для генов *Isg15*, *Dsp*, *CIs* (Robin et al., 2014; Shay, 2016), *Tert* (Kim et al., 2016), *Notch1* (Venkatesan et al., 2017; Theodoris et al., 2017) и *Sorbs2* (Robin et al., 2015; Shay, 2016). Вероятно, такой механизм мог бы контролировать экспрессию некоторого гена-репрессора, который в свою очередь подавляет работу ряда генов, участвующих в регуляции роста.

#### ГЕНОМНОЕ РАССТОЯНИЕ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Сравнения последовательностей генов показывают, что внутривидовое варьирование морфофизиологических характеристик обуславливается наличием геномных вариаций в окрестности генов, нежели накоплением точечных мутаций в генах (Fondon, Garner, 2004; Wang, Kirkness, 2005; Sutter et al., 2007).

В другой работе продемонстрировано, что фенотипическое разнообразие внутри видов современных одомашненных животных скорее продиктовано высокой скоростью эволюции генных последовательностей путем изменения размера микросателлитной ДНК, нежели скоростью накопления мутаций в том же гене (Richard et al., 2008). Важно отметить, что вариация числа повторов может качественно и количественно влиять на экспрессию генов (Fondon, Garner, 2004; Galindo et al., 2011).

С другой стороны, существует множество подтверждений, что даже небольшие генетические изменения могут приводить к значительным фенотипическим различиям как внутри, так и между видами (Pointer et al., 2012). Например, показано, что полиморфизм длины повторяющихся фрагментов может оказывать значимое влияние на экспрессию генов и в результате выступать в виде качественного и количественного фактора, вызывающего фенотипическую вариацию признаков (Soragni et al., 2008). Сравнительный анализ числа повторов в генах, отвечающих за развитие скелета и черепа, у разных пород собак показал наличие тесной положительной корреляции между размером черепа и отношением числа полиглутаминов к числу полиаланинов в домене повторов внутри гена *Runx2* (Fondon, Garner, 2004; Sears et al., 2007; Newton et al., 2017).

Тем не менее, внутривидовая вариация числа повторов и ее связь с фенотипом не может объяснить межвидовое варьирование признака, т.к. тогда наличие определенного числа повторов было бы эволюционно закреплено в последовательности каждого из видов и легко было бы выявлено при сравнении последовательностей ортологичных генов.

Особо следует подчеркнуть, что наличие вариации длины повторов автоматически приводит к возникновению вариации геномного расстояния между возможными *cis*-регуляторными участками гена, что приводит к целесообразности проверки гипотезы о связи геномного расстояния между *cis*-регуляторными элементами генома в окрестности гена и морфофизиологическими характеристиками животных.

Многие *cis*-регуляторные элементы генома являются одновременно и консервативными элементами генома. В свою очередь, консервативные элементы генома могут быть выявлены с помощью сравнения последовательностей окрестностей генов у разных видов животных.

Корреляционный анализ на группе из 36 млекопитающих показал, что геномное расстояние между некоторыми консервативными элементами в окрестности гена и промотором этого же гена для регулирующих рост генов *Mycn*, *Plagl1* и *Ezh2* оказывается значимо скоррелировано с массой и размером тела взрослого животного – для генов *Mycn* и *Plagl1* и с продолжительностью жизни – для гена *Ezh2* (Romanov et al., 2019a). Выдвинуто предположение, что геномное расстояние между дистальным регуляторным сайтом и промотором гена может выступать основным фактором эволюционного модулирования экспрессии регулирующих рост генов, что в конечном итоге определяет фенотип, и предложены соответствующие модели регуляции экспрессии этих генов.

Статистические расчеты на расширенной группе млекопитающих (более 130 видов животных) согласуются с указанными выше результатами, однако корреляция была более слабой (Romanov, Shkurat, 2020).

Наличие корреляции между морфофизиологическими характеристиками и расстоянием от промотора гена до некоторого консервативного элемента в окрестности гена может указывать на регуляторную роль последовательности этого элемента. Поиск в геноме человека гомологичных к ним последовательностей позволяет получить список генов, находящихся в окрестности гомологов таких элементов.

Известно, что гены можно классифицировать по их молекулярным функциям, биологическим процессам, в которые ген вовлечен, или клеточным компонентам, в которых осуществляется функция продукта гена (т. н. категории “генной онтологии”, или *gene ontology*).

Статистический анализ сверхпредставленности категорий “генной онтологии” среди генов, находящихся в окрестности гомологов, скоррелированных с морфофизиологическими характеристиками элементов, выявил гены *ACVR1B* и *ACVRL1*, значимо представленные в категориях, связанных с контролем роста (Romanov, Shkurat, 2020).

С другой стороны известно, что положение гена на хромосоме может быть связано с его экспрессией, что в свою очередь может влиять на фенотип.

Корреляционный анализ показал, что для генов соматотропной оси *Ghrh* и *Sst*, а также для двух генов *CIs* и *Notch1*, регулируемых механизмом TPE-OLD (*telomere position effect over long distances*), геномное расстояние от начала гена до ближайшей теломеры значимо скоррелировано с возрастом полового созревания и продолжительностью жизни (Romanov et al., 2019b). Внимание привлекает наличие корреляции для генов *CIs* и *Notch1* — двух из шести генов, для которых экспериментально показана регуляция с помощью механизма TPE-OLD. Это может указывать на то, что гены *Ghrh* и *Sst* также регулируются механизмом TPE-OLD, причем расстояние от этих генов до ближайшей теломеры может выступать фактором модуляции экспрессии и одновременно фактором эволюционного модулирования экспрессии этих генов и вносить вклад в различие морфофизиологических характеристик между видами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регуляция роста млекопитающих осуществляется на многих уровнях. Изначально акцент был сделан на системную регуляцию роста. Однако

более поздние эксперименты указывают на главенствующую роль локальных механизмов.

Полногеномное измерение экспрессии генов в разных тканях у разных животных на разных этапах онтогенеза позволило выявить ряд генов, снижающих уровень своей экспрессии синхронно с возрастом.

Тем не менее, остаются открытыми вопросы почему происходит замолкание этих генов и что является причиной того, что у разных видов существенно различается время работы этих генов. Ответ на первый вопрос может заключаться в эпигенетическом контроле. Но это, в свою очередь, поднимает вопрос о том, что является причиной эпигенетических изменений. С другой стороны, роль скоро механизм замолкания генов регуляции роста является общим среди млекопитающих, такая эволюционная подстройка экспрессии гена может осуществляться за счет регуляции работы самого гена. Статистический анализ указывает на то, что таким фактором может выступать геномное расстояние между промотором гена и некоторыми регуляторными элементами гена. Более того, положение гена на хромосоме также может влиять на работу этого гена. Выявленная корреляция между геномным расстоянием от гена до теломеры для ряда генов, связанных с регуляцией роста, может также вносить свой вклад в эволюционную подстройку работы гена.

Несомненно, привлечение новых геномных данных, таких как данные эпигенетического профилирования или анализ ассоциаций генома и фенотипа (наподобие GWAS, но между видами), поможет понять, какие места генома наиболее вероятно определяют морфофизиологические характеристики взрослого животного. Принимая во внимание успехи в методах редактирования генома, таргетное изменение таких участков генома позволит менять в широких пределах фенотип животного, например, массу тела, возраст полового созревания или продолжительность жизни.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор признателен своим коллегам Е.В. Бутенко, О.В. Лянгасовой и заведующей кафедрой генетики Т.П. Шкурата за помощь в подготовке работы.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование было выполнено на оборудовании ЦКП “Высокие технологии” ЮФУ в рамках базовой части Госзадания Минобрнауки России “Биохимические и молекулярно-генетические исследования механизмов патологических процессов, ассоциированных с социально-значимыми заболеваниями” № БА30110/20-5-14АБ.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Beck K.D., Powell-Braxton L., Widmer H.R. et al. *Igf1* gene disruption results in reduced brain size, CNS hypomyelination, and loss of hippocampal granule and striatal parvalbumin-containing neurons // *Neuron*. 1995. V. 14 (4). P. 717–730.
- Bogin B. Evolutionary perspective on human growth // *Annu. Rev. Anthropol.* 1999. V. 28. P. 109–153.
- Calikoglu A.S., Gutierrez-Ospina G., D'Ercole A.J. Congenital hypothyroidism delays the formation and retards the growth of the mouse primary somatic sensory cortex (S1) // *Neurosci. Lett.* 1996. V. 213 (2). P. 132–136.
- Chang M., Parker E.A., Muller T.J. et al. Changes in cell-cycle kinetics responsible for limiting somatic growth in mice // *Pediatr. Res.* 2008. V. 64 (3). P. 240–245.
- Chau M., Forcinito P., Andrade A.C. et al. Organization of the Indian hedgehog–parathyroid hormone-related protein system in the postnatal growth plate // *J. Mol. Endocrinol.* 2011. V. 47 (1). P. 99–107.
- Christensen B.C., Houseman E.A., Marsit C.J. et al. Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CpG island context // *PLoS Genet.* 2009. V. 5 (8). P. e1000602.
- Curradi M., Izzo A., Badaracco G. et al. Molecular mechanisms of gene silencing mediated by DNA methylation // *Mol. Cell. Biol.* 2002. V. 22 (9). P. 3157–3173.
- Delaney A., Padmanabhan V., Rezvani G. et al. Evolutionary conservation and modulation of a juvenile growth-regulating genetic program // *J. Mol. Endocrinol.* 2014. V. 52 (3). P. 269–277.
- Drewry M.M., Harris R.B., Martin R.J. Developmental changes in response to overfeeding: effect on composition of gain, liver metabolism and adipocyte cellularity in rats // *J. Nutr.* 1988. V. 118 (2). P. 194–198.
- Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J. Liver regeneration // *J. Hepatol.* 2012. V. 57 (3). P. 692–694.
- Finkelstein G.P., Forcinito P., Lui J.C. et al. An extensive genetic program occurring during postnatal growth in multiple tissues // *Endocrinology*. 2009. V. 150 (4). P. 1791–1800.
- Finkelstein G.P., Lui J.C., Baron J. Catch-up growth: cellular and molecular mechanisms // *World Rev. Nutr. Diet.* 2013. V. 106. P. 100–104.
- Fondon J.W., Garner H.R. Molecular origins of rapid and continuous morphological evolution // *PNAS USA*. 2004. V. 101 (52). P. 18058–18063.
- Galindo C.L., McCormick J.F., Bubb V.J. et al. A long AAAG repeat allele in the 5' UTR of the *ERR-γ* gene is correlated with breast cancer predisposition and drives promoter activity in MCF-7 breast cancer cells // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. V. 130 (1). P. 41–48.
- Garcia C.K., Wright W.E., Shay J.W. Human diseases of telomerase dysfunction: insights into tissue aging // *Nucl. Acids Res.* 2007. V. 35 (22). P. 7406–7416.
- Gluckman P.D., Grumbach M.M., Kaplan S.L. The neuroendocrine regulation and function of growth hormone and prolactin in the mammalian fetus // *Endocr. Rev.* 1981. V. 2 (4). P. 363–395.
- Govoni K.E., Lee S.K., Chung Y.S. et al. Disruption of insulin-like growth factor-I expression in type IIα collagen-expressing cells reduces bone length and width in mice // *Physiol. Genom.* 2007. V. 30 (3). P. 354–362.
- Greer K.A., Hughes L.M., Masternak M.M. Connecting serum IGF-I, body size, and age in the domestic dog // *Age (Dordr)*. 2011. V. 33 (3). P. 475–483.
- Hannum G., Guinney J., Zhao L. et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates // *Mol. Cell*. 2013. V. 49 (2). P. 359–367.
- Harley C.B., Futcher A.B., Greider C.W. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts // *Nature*. 1990. V. 345 (6274). P. 458–460.
- Hoeflich A., Nedbal S., Blum W.F. et al. Growth inhibition in giant growth hormone transgenic mice by overexpression of insulin-like growth factor-binding protein-2 // *Endocrinology*. 2001. V. 142 (5). P. 1889–1898.
- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types // *Gen. Biol.* 2013. V. 14 (10). P. R115.
- Issa J.P. Aging and epigenetic drift: a vicious cycle // *J. Clin. Invest.* 2014. V. 124 (1). P. 24–29.
- Jorgensen P., Tyers M. How cells coordinate growth and division // *Curr. Biol.* 2004. V. 14 (23). P. R1014–1027.
- Kamran F., Andrade A.C., Nella A.A. et al. Evidence that up-regulation of microRNA-29 contributes to postnatal body growth deceleration // *Mol. Endocrinol.* 2015. V. 29 (6). P. 921–932.
- Kawai N., Kanzaki S., Takano-Watou S. et al. Serum free insulin-like growth factor I (IGF-I), total IGF-I, and IGF-binding protein-3 concentrations in normal children and children with growth hormone deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. V. 84 (1). P. 82–89.
- Kim W., Ludlow A.T., Min J. et al. Regulation of the human telomerase gene *TERT* by telomere position effect-over long distances (TPE-OLD): implications for aging and cancer // *PLoS Biol.* 2016. V. 14 (12). P. e2000016.
- Kipling D. Telomeres, replicative senescence and human ageing // *Maturitas*. 2001. V. 38 (1). P. 25–37.
- Laron Z., Lilos P., Klinger B. Growth curves for Laron syndrome // *Arch. Dis. Child.* 1993. V. 68 (6). P. 768–770.
- Leger J., Noel M., Limal J.M. et al. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR // *Pediatr. Res.* 1996. V. 40 (1). P. 101–107.
- Lindsey J., McGill N.I., Lindsey L.A. et al. *In vivo* loss of telomeric repeats with age in humans // *Mutat. Res.* 1991. V. 256 (1). P. 45–48.

- Lui J.C. Regulation of body growth by microRNAs // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016. Oct. 24. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.024>
- Lui J.C., Baron J. Mechanisms limiting body growth in mammals // *Endocr. Rev.* 2011. V. 32 (3). P. 422–440.
- Lui J.C., Chen W., Barnes K.M. et al. Changes in gene expression associated with aging commonly originate during juvenile growth // *Mech. Age. Dev.* 2010a. V. 131 (10). P. 641–649.
- Lui J.C., Finkielstein G.P., Barnes K.M. et al. An imprinted gene network that controls mammalian somatic growth is down-regulated during postnatal growth deceleration in multiple organs // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. V. 295 (1). P. R189–196.
- Lui J.C., Forcinito P., Chang M. et al. Coordinated postnatal down-regulation of multiple growth-promoting genes: evidence for a genetic program limiting organ growth // *FASEB J.* 2010b. V. 24 (8). P. 3083–3092.
- Lui J.C., Garrison P., Baron J. Regulation of body growth // *Curr. Opin. Pediatr.* 2015. V. 27 (4). P. 502–510.
- Lupu F., Terwilliger J.D., Lee K. et al. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth // *Dev. Biol.* 2001. V. 229 (1). P. 141–162.
- Mathews L.S., Hammer R.E., Behringer R.R. et al. Growth enhancement of transgenic mice expressing human insulin-like growth factor I // *Endocrinology.* 1988. V. 123 (6). P. 2827–2833.
- Misteli T. The long reach of telomeres // *Gen. Dev.* 2014. V. 28 (22). P. 2445–2446.
- Newton A.H., Feigin C.Y., Pask A.J. *RUNX2* repeat variation does not drive craniofacial diversity in marsupials // *BMC Evol. Biol.* 2017. V. 17 (1). P. 110.
- Nijhout H.F. The control of body size in insects // *Dev. Biol.* 2003. V. 261 (1). P. 1–9.
- Nilsson O., Mitchum R. D., Schrier L. et al. Growth plate senescence is associated with loss of DNA methylation // *J. Endocrinol.* 2005. V. 186 (1). P. 241–249.
- Nir I., Nitsan Z., Dror Y. et al. Influence of overfeeding on growth, obesity and intestinal tract in young chicks of light and heavy breeds // *Br. J. Nutr.* 1978. V. 39 (1). P. 27–35.
- Olovnikov A.M. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory // *Exp. Gerontol.* 1996. V. 31 (4). P. 443–448.
- Pekas J.C. Animal growth during liberation from appetite suppression // *Growth.* 1985. V. 49 (1). P. 19–27.
- Penzo-Mendez A.I., Stanger B.Z. Organ-size regulation in mammals // *Cold Spring Harb. Persp. Biol.* 2015. V. 7 (9). P. a019240.
- Pointer M.A., Kamilar J.M., Warmuth V. et al. *RUNX2* tandem repeats and the evolution of facial length in placental mammals // *BMC Evol. Biol.* 2012. V. 12. P. 103.
- Post J., Hoffman J. Changes in the replication times and patterns of the liver cell during the life of the rat // *Exp. Cell Res.* 1964. V. 36. P. 111–123.
- Richard G.F., Kerrest A., Dujon B. Comparative genomics and molecular dynamics of DNA repeats in eukaryotes // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2008. V. 72 (4). P. 686–727.
- Robin J.D., Ludlow A.T., Batten K., Magdinier F. et al. Telomere position effect: regulation of gene expression with progressive telomere shortening over long distances // *Gen. Dev.* 2014. V. 28 (22). P. 2464–2476.
- Robin J.D., Ludlow A.T., Batten K. et al. *SORBS2* transcription is activated by telomere position effect—over long distance upon telomere shortening in muscle cells from patients with facioscapulohumeral dystrophy // *Gen. Res.* 2015. V. 25 (12). P. 1781–1790.
- Romanov D.E., Butenko E.V., Bakhtadze G.B., Shkurat T.P. Genome distance between conserved elements in neighborhoods of growth-regulating genes is correlated with morpho-physiological traits in mammals // *Gene Rep.* 2019a. V. 17. P. 100508.
- Romanov D.E., Butenko E.V., Shkurat T.P. Genome distance between growth-regulating genes and telomeres is correlated with morpho-physiological traits in mammals // *Gene Rep.* 2019b. V. 14. P. 124–128.
- Romanov D.E., Shkurat T.P. Genome distance between regulatory elements of growth-related genes may determine morpho-physiological traits in mammals // *Proc. of the 12th Internat. Multiconf. “Bioinformatics of genome regulation and structure/systems biology”*. Novosibirsk, 06–10 July, 2020. P. 95–96.
- Sankaran S., Kyle P. M. Aetiology and pathogenesis of IUGR // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009. V. 23 (6). P. 765–777.
- Schrier L., Ferns S.P., Barnes K.M. et al. Depletion of resting zone chondrocytes during growth plate senescence // *J. Endocrinol.* 2006. V. 189 (1). P. 27–36.
- Schultze B., Kellerer A.M., Grossmann C. et al. Growth fraction and cycle duration of hepatocytes in the three-week-old rat // *Cell Tiss. Kinet.* 1978. V. 11 (3). P. 241–249.
- Sears K.E., Goswami A., Flynn J.J. et al. The correlated evolution of *Runx2* tandem repeats, transcriptional activity, and facial length in carnivora // *Evol. Dev.* 2007. V. 9 (6). P. 555–565.
- Shay J.W. Role of telomeres and telomerase in aging and cancer // *Cancer Discov.* 2016. V. 6 (6). P. 584–593.
- Smith E.P., Boyd J., Frank G.R. et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 331 (16). P. 1056–1061.
- Soragni E., Herman D., Dent S.Y. et al. Long intronic GAA\*TTC repeats induce epigenetic changes and reporter gene silencing in a molecular model of Friedreich ataxia // *Nucl. Acids Res.* 2008. V. 36 (19). P. 6056–6065.
- Stanger B.Z., Tanaka A.J., Melton D.A. Organ size is limited by the number of embryonic progenitor cells in the pancreas but not the liver // *Nature.* 2007. V. 445 (7130). P. 886–891.
- Sutter N.B., Bustamante C.D., Chase K. et al. A single IGF1 allele is a major determinant of small size in dogs // *Science.* 2007. V. 316 (5821). P. 112–115.
- Theodoris C.V., Mourkioti F., Huang Y. et al. Long telomeres protect against age-dependent cardiac disease caused by NOTCH1 haploinsufficiency // *J. Clin. Invest.* 2017. V. 127 (5). P. 1683–1688.
- Trumpp A., Refaeli Y., Oskarsson T. et al. c-Myc regulates mammalian body size by controlling cell number but not cell size // *Nature.* 2001. V. 414 (6865). P. 768–773.
- Venkatesan S., Khaw A.K., Hande M.P. Telomere biology—insights into an intriguing phenomenon // *Cells.* 2017. V. 6 (2). P. 1–17.



- Victoria C.G., Adair L., Fall C. et al.* Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital // *Lancet*. 2008. V. 371 (9609). P. 340–357.
- Wang W., Kirkness E.F.* Short interspersed elements (SINEs) are a major source of canine genomic diversity // *Gen. Res.* 2005. V. 15 (12). P. 1798–1808.
- Widdowson E.M.* Harmony of growth // *Lancet*. 1970. V. 1 (7653). P. 902–905.
- Winick M., Noble A.* Quantitative changes in DNA, RNA, and protein during prenatal and postnatal growth in the rat // *Dev. Biol.* 1965. V. 12 (3). P. 451–466.
- Winick M., Noble A.* Cellular response in rats during malnutrition at various ages // *J. Nutr.* 1966. V. 89 (3). P. 300–306.
- Woods K.A., Camacho-Hubner C., Savage M.O. et al.* Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 335 (18). P. 1363–1367.
- Zapf J., Walter H., Froesch E. R.* Radioimmunological determination of insulinlike growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia // *J. Clin. Invest.* 1981. V. 68 (5). P. 1321–1330.

## Genetic Regulation of Somatic Growth in Mammals

D. E. Romanov\*

*Department of Genetics, Academy of Biology and Biotechnologies, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia*

*\*e-mail: rdme@yandex.ru*

The problem of the growth regulation in mammals remains unsolved problem in biology. Systemic and local growth regulatory mechanisms are considered. The existence of a common gene regulation program in mammals is discussed. It is reported that genome-wide expression analysis revealed the set of downregulated genes, which may be the master-genes of this program. It was studied what may modulate this program and lead to widely different phenotypes. Interspecies genome comparison suggests that genome distance between gene regulatory elements may be the factor of modulation of this program. Strong correlation between adult body mass and length and genome distance between conserved elements in neighborhoods of some growth-regulating genes was revealed. It was also studied how chromosomal position of the gene may affect the expression. It was found that gene-telomere distance for somatotrophic axis genes *Ghrh* and *Sst* was significantly correlated with age of maturity of mammals. It is pointed out that gene-telomere distance may also be a factor that modulates growth-regulation program in mammals.

*Keywords:* growth-regulating genes, conserved elements, genome distance, morpho-physiological traits, mammals