

Молекулярні механізми регуляції активності теломерази

Л. В. Порубльова

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

polary_3@mail.ru

Теломераза — рибонуклеопротеїн, який синтезує теломери, що знаходяться на кінцях лінійних хромосом і забезпечують цілісність та стабільність хромосомного апарату. Теломераза активна у стовбурових клітинах і майже не детектується в соматичних. Активність теломерази змінюється під час клітинного циклу, при диференціації клітин і корелює з їхньою проліферативною здатністю. До того ж у теломеразо-позитивних клітинах зародкової лінії вона сприяє забезпеченню гомеостазу довжини теломер. Останні дослідження глобальної зміни експресії генів у теломерних і теломеразних мутантах свідчать про те, що молекулярні механізми регуляції теломерази дуже складні, багаторівневі, взаємозв'язані та скоординовані. Проаналізовано сучасні експериментальні результати та уявлення щодо регуляції синтезу теломер теломеразою під час клітинного циклу та в ході диференціації, а також молекулярних механізмів, які запезпечують гомеостаз довжини теломер у людини та деяких модельних організмів.

Ключові слова: теломераза, теломера, регуляторні механізми, диференціація, клітинний цикл.

Вступ. Перше свідчення стосовно репарації кінців хромосом еукаріотів отримано Макклінток ще в 1939 р. [1], яка звернула увагу на здатність ембріональних клітин кукурудзи «зцілювати» зруйновані кінці хромосом і на відсутність такої здатності у клітин ендосперму. У той час згадана відмінність у цих типах клітин викликала здивування і не мала пояснення. Пізніше відкриття механізму реплікації ДНК поставило ще так звану проблему кінцевої недореплікації, пов'язану з нездатністю ДНК-полімерази синтезувати 5'-кінець лінійної ДНК, що призводило б до втрати генетичної інформації на кінцях хромосом [2]. Тоді ж, у 1971 р., Оловніков запропонував можливу структуру кінців лінійної ДНК: «неінформаційний ген, який виконує «буферну» функцію і має монотонну нуклеотидну послідовність», який поступово вкорочувався при мітозах і захищав інформаційні гени

від втрати в результаті недореплікації [2], а також передбачив існування особливого механізму синтезу зазначеної кінцевої ДНК у таких клітинах, як пухлинні, статеві та деякі інші, здатні до безкінечного ділення. Перше підтвердження його гіпотези отримали Блекберн і Галл у 1978 р., які клонували теломеру із найпростішого *Tetrahymena thermophila* [3]. Нею виявилася G-багата некодувальна структура TTGGGG, що багаторазово повторювалася. А в 1985 р. також у лабораторії Блекберн відкрито механізм синтезу теломер за допомогою теломерної термінальної трансферази, або теломерази [4].

З часу відкриття теломерази виявлено, що її активність корелює зі станом диференціації та проліферативною здатністю клітин. Активна теломераза детектується у стовбурових клітинах, вона практично відсутня в соматичних клітинах та активується на ранніх стадіях дедиференціації і переходу до неконтрольованої проліферації в ракових

та іморталізованих лініях клітин [5]. Інактивація теломери призводить до поступового вкорочення теломер і, в кінцевому підсумку, до клітинного старіння і апоптозу. Проте в численних випадках ракових захворювань при високому рівні активності теломери вкорочуються до довжини, коротшої від критичної, але клітина продовжує ділитися [6]. Крім того, інгібування теломери викликає підвищений ризик пухлиноутворення у швидко оновлюваних тканинах людини і мишей.

Завдяки причетності теломери до процесів старіння та розвитку раку вона стала об'єктом всебічного та глибокого вивчення у багатьох лабораторіях світу. Нагромаджено значний обсяг знань щодо функціонування та інгібування теломери в людині, мишах, дріжджах, найпростіших та в культурах клітин. Хоча регуляції активності теломери вже присвячено велику кількість оглядів (наприклад, [5—24]), останнім часом було отримано нові дані стосовно глобальної зміни експресії генів у теломеразних мутантах, які надають додаткову інформацію щодо механізмів регуляції активності теломери.

Теломера — субстрат телорази. Головною функцією активності телорази є синтез теломер. Цим і визначається насамперед її роль для клітини. Тому варто приділити теломерам певну увагу. Але детальний розгляд структури і функцій теломер не є метою цього огляду. Кілька чудових оглядів, присвячених теломерам, вже опубліковано останнім часом [25—27]. Теломера є специфічним ДНК-білковим комплексом, який забезпечує повну реплікацію кінцевої ДНК і захищає лінійні кінці хромосом еукаріотів від зшивання, деградації, рекомбінації та від розпізнавання їх репараційною системою клітини як дволанцюгових розривів, стабілізуючи таким чином хромосомний апарат [25, 28, 29]. Теломерна ДНК являє собою тандемний повтор гексамеру TTAGGG у ссавців [7] і гептамеру TTTAGGG у рослинах [30] та нерегулярний повтор TT(G)_{1—3} у дріжджів [31]. Інший модельний організм *Drosophila melanogaster* та деякі рослини не мають типових теломерних повторів [32—34]. На 3'-кінці теломерної ДНК ссавців і рослин є характерний одностанцюговий G-багатий виступ, який, загинаючись, утворює так звану T-петлю (теломерну петлю) [35]. Його гібридизація з антипаралельною ниткою частково розплетеної теломерної подвійної спіралі ДНК генерує D-петлю (D — displacement). Останнім часом з'явилися пе-

реконливі докази на користь того, що G-багатий виступ відіграє важливу роль у функціонуванні теломер, оскільки є субстратом для зв'язування специфічних ДНК-зв'язувальних білків, які захищають кінці хромосоми від деградації та зшивання [36, 37]. Крім того, G-багатий виступ необхідний як субстрат для телорази, нездатної подовжувати дволанцюгову ДНК [38].

Більша частина теломерної ДНК організована у нуклеосоми, проте особлива нуклеотидна послідовність теломерної ДНК обумовлює зв'язування з її термінальною ділянкою специфічних теломерних білків [26]. Власне саме білкові компоненти надають теломерам їхніх основних властивостей [27]. Специфічні теломер-зв'язувальні білки утворюють особливий теломерний гетерохроматин, який захищає кінці хромосом та епігенетично пригнічує експресію теломерних, субтеломерних і близьких до них генів, обумовлюючи так званий теломерний позиційний ефект [40]. Останнім часом показано, що теломерний гетерохроматин має спільні ознаки з центромерним, а саме — гістонові білки теломерного гетерохроматину здатні до метилування, яке змінює стан теломер і відповідно доступ до них телорази, здійснюючи епігенетичну регуляцію довжини теломер [41, 42].

Білки, асоційовані з теломерами, визначають їхню просторову структуру. TRF1 (Telomeric Repeat Binding Factor 1), асоційований з подвійною спіраллю теломери людини, вигинає теломерну ДНК і, таким чином, сприяє утворенню T-петлі [39]. Концентрація TRF1 корелює з довжиною теломер і, як недавно запропоновано, передає інформацію про довжину і стан дволанцюгової теломери на білок POT1 (Protection Of Telomeres), локалізований на одностанцюговому G-багатому виступі. Його функції полягають у захисті теломер і регуляції їхньої довжини [43]. Ще один асоційований з одностанцюговим G-багатим виступом білок TRF2 стабілізує T-петлю і запобігає зшиванню теломер [37]. Останнім часом встановлено, що утворення T- і D-петель є головним засобом захисту кінців хромосом [44].

Довжина теломер сильно варіює в різних організмах, у різних особинах популяції кожного виду, різних клітинах організму, на різних хромосомах однієї клітини і навіть на різних плечах однієї хромосоми [45]. У соматичних клітинах більшості багатоклітинних організмів, де відсутній механізм синтезу теломер, вони вкорочуються вна-

Залежність довжини теломер і проліферативної здатності клітин людини від активності теломерази

Активність теломерази	Тип клітин	Довжина теломер	Число ділень клітини	Літературне джерело
—	Мутантні (нокаут або де-стабілізація hTR)	Короткі	Здатність до безкінечного ділення	[39—41]
—	Соматичні клітини	Нормальні (поступове скорочення)	50—100	[7]
+	Стовбурові клітини	Нормальні (повільне скорочення, за винятком клітин зародкової лінії)	Здатність до безкінечного ділення	[7]
+	Іморталізовані клітини	Варіює	Безкінечне	[42]
+++	Пухлинні клітини (добро-якісні/злоякісні)	Варіює (але найчастіше коротше критичної довжини)	Безкінечне	[36, 43]
++++	Мінорна фракція клітин в іморталізованій культурі клітин	Не відрізняються від довжини іморталізованих теломер	Не повідомлялося (наявні ознаки клітинного старіння)	[44—46]

слідок недореплікації на 50—200 нуклеотидів при кожному діленні клітини [46] до тих пір, поки довжина теломери досягає критичної величини, за якої теломера вже не може виконувати своїх функцій. У разі недореплікації при досягненні теломерами довжини, коротшої за граничну, чи при втраті теломерами своїх функцій у результаті пошкодження активуються механізми, які переводять клітину у стан реплікативного старіння, тобто клітина втрачає здатність ділитися, або ж запускають апоптоз. Як недавно показано, апоптоз запускається найкоротшою теломерою [47, 48]. Якщо з якихось причин цього не відбувається і клітина не переходить у стан реплікативного старіння, а продовжує ділитися, маючи дефектні теломери, це спричиняє геномну нестабільність і, ймовірно, злоякісне перетворення клітин [49]. Тому теломерам деякий час приписувалася роль годинника, який відміряє термін життя клітини і, можливо, організму. Але накопичені на сьогодні численні дані свідчать про цілковиту відсутність кореляції довжини теломер з тривалістю життя клітини або організму [50]. Тобто самі теломери не є тим годинниковим механізмом, який відміряє вік клітини і тим більше організму, проте їх, без сумніву, можна вважати досить суттєвим елементом у такому годинниковому механізмі, взаємозв'язок якого з іншими його складовими ще не досить зрозумілий.

Основним механізмом поповнення теломерних повторів вважають теломеразний синтез. Головним чинником забезпечення інтактності теломер є синтез теломерних повторів теломеразою. Поповнюючи теломерні повтори, теломераза підтримує постійне ділення клітини і, отже, є маркером проліферативної здатності клітини (таблиця).

Теломераза являє собою унікальний рибонуклеопротеїн, основними компонентами якого є РНК-субодиниця (TR — Telomerase RNA), яка містить матричну ділянку, комплементарну теломерному повторові G-багатого ланцюга, та білкова субодиниця — зворотна транскриптаза (TERT — Telomerase Reverse Transcriptase), яка синтезує 5'-3'-теломерний ДНК-ланцюг (G-багатий), використовуючи власну РНК як матрицю [51]. Теломеразні зворотні транскриптази характеризуються значним рівнем гомології з іншими зворотними транскриптазами. Вони мають сім консервативних мотивів послідовностей зворотних транскриптаз [52]. Проте на відміну від «звичайних» зворотних транскриптаз каталітичні субодиниці теломераз мають унікальні для них С- та N-кінцеві ділянки, які виконують специфічні теломеразні функції [9, 52]. N-кінцева послідовність TERT зв'язується з теломеразною РНК та іншими компонентами теломеразного голокомплексу, здійснюючи таким чином мультимеризацію [53, 54]. С-термінальна ділянка зв'язує теломеразу з теломерою та разом з N-кінцем відповідає за її локалізацію в ядрі [55].

На протигагу консервативній каталітичній субодиниці РНК-субодиниця теломерази різних організмів у значній мірі варіабельна як за розміром, так і за послідовністю [56]. Філогенетичний аналіз РНК-субодиниць різних організмів показав, що, незважаючи на значну різноманітність первинних послідовностей TR, їхні вторинні структури досить консервативні [57]. Можливо, це пояснюється тим, що консервативні каталітичні субодиниці вимагають такої ж консервативності в структурі інших компонентів теломерази та, як припускалося раніше, що активний центр, який забезпечує ак-

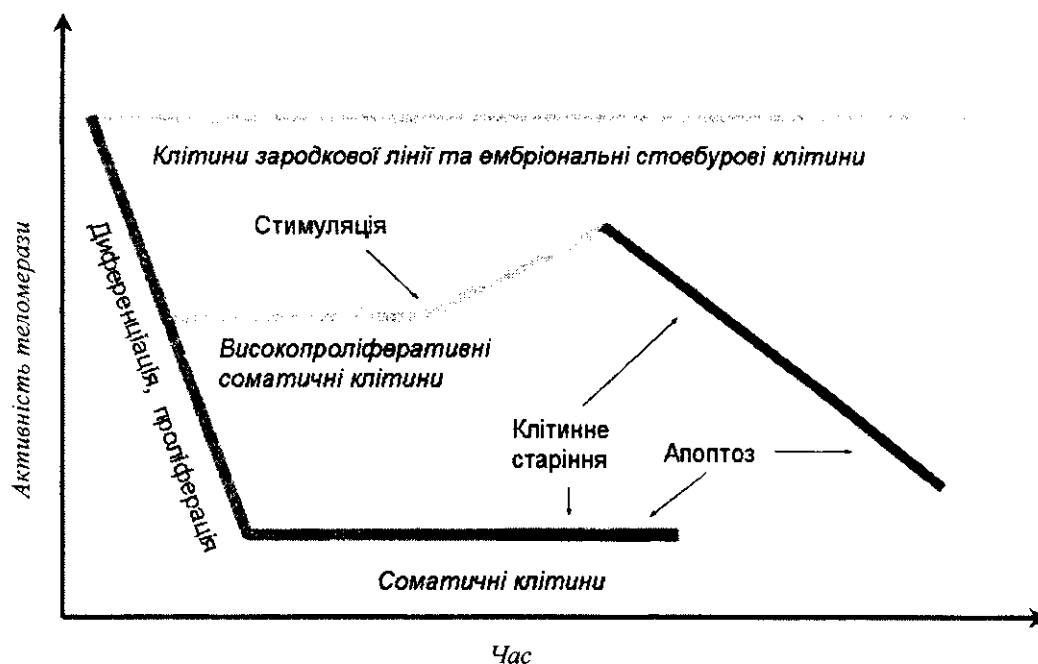


Рис. 1. Залежність активності теломерази від стану диференціації клітин людини

тивність теломерази, має схожу тривимірну структуру в різних організмах [5]. Хоча для реконституції теломеразної активності *in vitro* необхідні лише TR і TERT [58], однак ізольована каталітично активна теломераза містить, крім TR і TERT, деякі білкові компоненти, що, як вважають, необхідні для коректної роботи теломерази *in vivo* [59]. До складу теломеразного комплексу людини входить білок TEP1 (Telomerase Protein), асоційований з TR [60]. Його роль для теломерази ще невідома. Цікаво, що нокаут TEP1 не позначається ні на активності теломерази, ні на довжині теломер, але прискорює клітинне старіння. Іншими компонентами теломерази є молекулярні шаперони p23 і HSP90 [61], основною функцією яких, скоріш за все, є збирання теломеразного голоензиму і підтримання його стабільності. Вони стабільно зв'язані з теломеразним комплексом, що може свідчити про збирання його в ядрі, а не в цитоплазмі.

Залежність активності теломерази від стану диференціації клітин. Якщо в одноклітинних організмах теломеразна активність регулюється під час клітинного циклу і залежить від інтенсивності проліферації, забезпечуючи гомеостаз довжини теломер, то в багатоклітинних організмах регуляція теломерази є набагато складнішим процесом. Активність теломерази тісно корелює із проліферативним потенціалом клітини (рис. 1, таблиця) і, таким чином, змінюється в процесі розвитку ор-

ганізму залежно від типу диференціації клітин (для детального ознайомлення із тканинною специфічністю активності теломерази див. огляд [6]).

У людини теломеразна активність детектується на стадії бластоциста і поступово зникає в більшості ембріональних тканин протягом 20 тижнів розвитку зародка [62]. Спочатку теломеразна активність зникає в клітинах мозку, кісток, серця та нирок, пізніше — у м'язах, печінці, легенях, селезінці. В клітинах зародкової лінії, які продовжують ділитися упродовж всієї тривалості життя, теломеразний синтез теломер контролюється, підтримуючи довжину останніх на постійному рівні. У зрілих сперматозоїдах і ооцитах, які вже не діляться, теломераза неактивна, що узгоджується з тривалим часом перебування цих клітин у стані спокою [62].

У дорослих соматичних клітинах, які мають обмежену здатність до ділення, теломеразна активність не фіксується. На відміну від більшості соматичних клітин дорослої людини, де теломераза повністю репресована, деякі стовбурові та стовбурово-подібні клітини (клітини кісткового мозку, гематопоетичної і імунної систем, базальні кератиноцити та клітини криптів кишечника) після стимуляції до ділення виявляють незначний рівень теломеразної активності [6]. Такого рівня активності теломерази достатньо для збільшення тривалості реплікативного життя клітини. Проте в них

все-таки спостерігається вкорочення довжини теломер з віком, хоча й набагато повільніше, ніж у звичайних соматичних клітинах.

Аналогічний розподіл локалізації теломеразної активності має місце і в рослинах, незважаючи на низку особливостей їхнього розвитку — пізні формування зародкової лінії, тотипотентність рослинних клітин (тобто здатність рослинних клітин диференціюватися в будь-який інший тип клітин), здатність до вегетативного розмноження, практично необмежений ріст деяких видів рослин. Теломераза в рослинах активна у стовбурових клітинах меристеми апекса стебла, в клітинах зародкової лінії і неактивна в соматичних клітинах [63].

Тому на противагу одноклітинним еукаріотам, де теломераза регулюється тільки в ході клітинного циклу, у багатоклітинних організмів можна виділити кілька способів регуляції теломеразної залежно від типу клітин та їхньої проліферативної здатності:

- регуляція теломеразної активності в теломеразо-позитивних клітинах під час клітинного циклу;
- гнучка регуляція теломеразної активності в клітинах зародкової лінії для забезпечення гомеостазу довжини теломер;
- тимчасова активація чи дезактивація теломеразної активності в стовбурово-подібних клітинах високорегенеративних тканин гемопоетичної та імунної системи, шкіри, кишечника, які мають підвищений, але все ж обмежений проліферативний потенціал. Теломераза активується в цих тканинах в разі необхідності, коли клітини переходять до активного стану і починають швидко ділитися;
- механізм повного відключення теломеразної активності при досягненні клітиною стану термінальної диференціації (соматичні клітини).

Регуляція активності теломеразної активності під час клітинного циклу. У більшості вивчених організмів теломери синтезуються під час реплікації ДНК на пізній стадії S-фази клітинного циклу [64—66]. Тому клітина, яка ділиться, не має потреби в активній теломеразній активності протягом усього клітинного циклу, а лише упродовж синтезу теломер. Справді, теломеразна активність значно збільшується на ранніх стадіях S-фази у дріжджах [67], при активації лімфоцитів людини [68], в арабідопсисі [69]. Найкраще залежність теломеразної активності від фази клітинного циклу показано на культурі клітин тютюну BY-2, які добре піддаються синхронізації. Активна теломераза не детектувалася в

синхронізованих клітинах BY-2 протягом усіх стадій клітинного циклу, за винятком раннього етапу S-фази [70, 71].

Активація теломеразної активності в S-фазі індукується цитокінами у людини [72], а в рослинах — ауксином [70, 71]. Одним із можливих механізмів активації теломеразної активності в S-фазі є трансрегуляція транскрипції TERT. У рослинах регулятор клітинного циклу, транскрипційний фактор E2F1, активує експресію TERT [69], промотор якої містить ділянку зв'язування з E2F1. Повідомлялися суперечливі дані щодо впливу E2F на активність теломеразної активності людини [73, 74].

З іншого боку, як показано на дріжджах, теломерний гетерохроматин також динамічно ремодельовується під час клітинного циклу, захищаючи теломери та пригнічуючи теломеразу протягом усіх стадій клітинного циклу, за винятком S-фази. Теломерний білок дріжджів Rif2 дисоціює з теломерної ДНК у S-фазі і, таким чином, знімає інгібування теломеразної активності [75]. Також на дріжджах отримано дані стосовно залежності зв'язування теломеразної активності від клітинного циклу. За відсутності теломер-зв'язувального білка Ku каталітична субодиниця теломеразної активності дріжджів Est2p не зв'язується з теломерою в G1-фазі і її асоціація з теломерною ДНК послаблюється на пізній стадії S-фази, що передбачає роль білка Ku в регуляції зв'язування теломеразної активності з теломерою у процесі клітинного циклу [76]. Білок Ku є одним із компонентів NHEJ (негомологічного об'єднання кінців хромосом) [77] і бере участь у репарації ДНК. Він з'єднує як одно-, так і дволанцюгові розриви будь-яких ділянок ДНК, а не лише теломер. Передбачалося, що на теломерах Ku пригнічує деградацію та рекомбінацію теломерних повторів [78]. У *Xenopus laevis* в екстрактах яєць, які перебувають у стадії мітозу, інший теломер-зв'язувальний білок TRF1 асоційований з теломерами і дисоціює при виході з нього [79]. Визначальним фактором, що обумовлює зв'язування TRF1 з теломерною ДНК, як виявилось, є його фосфорилування Polo-подібною кіназою, яка також регулює конформацію теломерної ДНК протягом клітинного циклу.

Білковий компонент теломеразного голокомплексу дріжджів Est1p, який може відігравати роль місточкової молекули між теломер-зв'язувальним білком дріжджів Cdc13 і каталітичним ядром теломеразної активності, опосередковуючи зв'язок між ними [80], з'єднується з теломерою перед пізньою стадією

S-фази, у той час як Est2p асоційований з теломерою протягом усіх стадій клітинного циклу [81]. Грунтуючись на цих результатах, запропоновано модель, згідно з якою теломераза дріжджів постійно зв'язана з теломерою в неактивній формі і є, таким чином, складовою частиною теломерного гетерохроматину.

У свою чергу, теломерний гетерохроматин на всіх стадіях клітинного циклу, крім S-фази, перебуває в щільному конденсованому стані, створюючи додаткову перешкоду у доступі теломерази до теломери. В S-фазі клітинного циклу теломерний гетерохроматин ремодельюється, надаючи доступ теломери до теломерази (рис. 2). І тоді ж активується теломераза, можливо, завдяки зв'язуванню з білками Est1p і Cdc13, як пропонували Закіан і співавт. [81].

У людини, можливо, має місце аналогічне ремодельювання теломери під час клітинного циклу [82]. Запропонована модель передбачає, що в G1- і G2-фазах клітинного циклу, коли теломери не реплікуються, теломерна ДНК має конфігурацію T-петлі, де G-багатий виступ захищений від доступу теломерази. В S-фазі з односторонньою теломерною ДНК зв'язується білок Nbs1 [83], який входить до складу MRX (Mre11/Rad50/Nbs1) комплексу. Він, імовірно, спричиняє розгортання теломерної T-петлі і робить кінець теломерної ДНК доступним для теломерази. Ще один білок, Pot1, який зв'язує односторонню ДНК теломерного виступу, відіграє певну роль у регуляції доступу теломерази до теломери. Як виявилось, від його локалізації на 3'-кінці односторонньої теломерної ДНК залежить активність теломерази [84]. Теломераза не здатна подовжувати теломеру в разі, коли Pot1 асоційований з останнім повтором теломерної ДНК, і її активність значно збільшується, якщо білок з'єднаний з передостаннім повтором теломери [84].

Використання GFP-TERT-конструкцій у первинних лініях клітин фібробласту шкіри людини виявило локалізацію TERT у ядерці та звільнення її в нуклеоплазму лише під час реплікації теломер на пізніх стадіях S-фази [85]. У пухлинних і трансформованих клітинах спостерігалось повне звільнення ядерця від TERT і, навпаки, іонізуюча радіація призводила до реасоціації теломерази з ядерцем як у первинних, так і в трансформованих клітинах. Можливо, в клітинах людини регуляція теломерази при клітинному циклі відбувається за

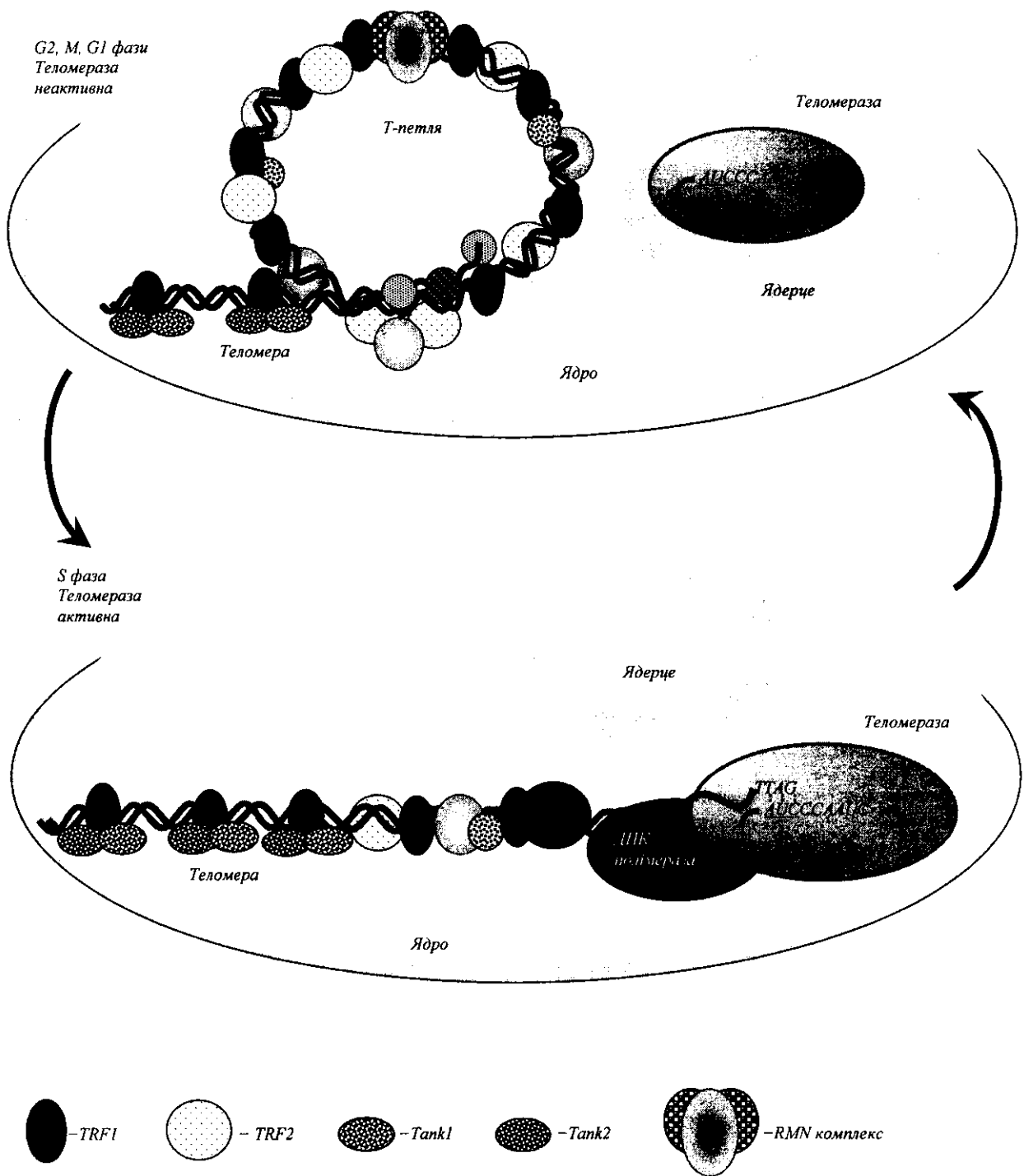
рахунок ізоляції її від теломер в ядерці і звільнення в нуклеоплазму тільки під час реплікації теломер у S-фазі (рис. 2).

Останнім часом стало відомо, що локалізація РНК-компоненти теломерази також змінюється в процесі клітинного циклу. TR в інтерфазі локалізована в нуклеоплазматичних тільцях Каджала (Cajal) [86, 87]. Показано, що під час S-фази вони асоціюються з теломерами протягом 10—40 хв. Це засвідчує, що тільця Каджала здатні доставляти TR до теломери в S-фазі і, можливо, їхні функції ще якимось чином пов'язані із синтезом теломер.

Недавно виявлено, що TERT впливає на рівень експресії та локалізацію цикліну D — ключового регулятора клітинного циклу [88]. Зниження експресії TERT у деяких ракових клітинах призводило до зменшення експресії цикліну D і до його відсутності в нуклеоплазмі, хоча в цитоплазмі детектовано незначну його кількість. TERT не змінювала експресії циклінів A1, B1 і E1. Активація транскрипції гена цикліну D взаємопов'язана з активацією Ras, Raf і Akt кінази [89], які також є регуляторами теломеразної активності. Цей факт свідчить, що теломераза є однією з ланок регуляторного ланцюга клітинного циклу.

Таким чином, регуляція теломеразного синтезу теломер у процесі клітинного циклу включає транспортування основних компонентів теломерази до теломери з ядерця і тілець Каджала, модуляцію доступу теломерази до теломери внаслідок модифікації структури останньої та регуляцію теломеразної активності регуляторною сіткою клітини.

Регуляція активності теломерази для забезпечення гомеостазу довжини теломер. Гомеостаз довжини теломер у теломеразо-позитивних клітинах досягається балансом процесів втрати теломерних повторів у результаті недореплікації чи/і нуклеолітичного процесування та поповнення їх, головним чином, за рахунок теломеразного синтезу. Вже давно відомо, що останній регулюється довжиною теломер за принципом зворотного зв'язку [10]. Саме тому теломераза «працює» переважно на найкоротшій теломері в мишах [90] і дріжджах [91]. Подібним чином експресія лімітованої кількості теломерази у клітинах фібробласту людини спричиняє подовження насамперед коротких теломер [92]. Така регуляція теломерази досягається за рахунок узгодженої роботи продуктів багатьох генів. Уже знайдено кілька десятків генів, які регулюють довжину теломер. Серед них гени,



що регулюють активність теломерази, стабільність теломеразного голокомплексу та доступ теломерази до теломери.

Як показано на дріжджах, довжина теломер за наявності активної теломерази може регулюватися теломерними білками, які перешкоджають зв'язуванню теломерази з теломерним G-багатим виступом [11]. Для забезпечення доступу теломерази до теломери необхідний вільний кінець теломери, тобто теломера має бути у «відкритому» стані. При досягненні необхідної довжини теломер-зв'язувальний білок Rap1 та асоційовані з ним Rif1 і Rif2 переводять теломеру у «закритий» стан, ізолюючи кінець теломери. Таким «закритим» станом є D- і T-петлі. Після цього теломера не може синтезуватися і поступово вкорочується при кожному діленні клітини до довжини, недостатньої для підтримання білками «закритого» стану, і знову переходить у «відкритий» для теломерази стан. Деякі білки теломерного гетерохроматину дріжджів виявилися позитивними регуляторами довжини теломер. Білок Cdc13 внаслідок прямої білково-білкової взаємодії сприяє створенню теломер-синтезувальної машини, зв'язуючи теломеразу з теломерою. До її складу входить також комплекс ДНК-полімерази I/праймази, який теж, як показано раніше, фізично зв'язаний з теломеразою [93]. Мутації полімерази I або праймази викликають порушення синтезу теломер, що свідчить про необхідність скоординованого синтезу комплементарного C-багатого ланцюга для коректного синтезу теломер [94].

Ген *TERT* людини локалізований на короткому плечі 5-ї хромосоми на відстані 2 МВ від теломерного гетерохроматину, що передбачає можливість епігенетичної регуляції експресії *TERT* в залежності від довжини чи/і стану теломери. Така регуляція здійснюється теломерним гетерохроматином і носить назву теломерний позиційний ефект. Спочатку його було вивчено на дріжджах [40], а пізніше виявлено у людини [95]. Крім того, довжина теломер модулюється шляхом метилювання гістонових білків теломерних нуклеосом на фоні незмінної активності теломерази [42]. Недавно показано, що ген *TERT* як у теломеразо-негативних, так і в теломеразо-позитивних клітинах локалізований в щільній, конденсованій ділянці довжиною принаймні 100 тис. п. н., стійкій до дії нуклеаз [96]. Транскрипція *TERT* асоційована з появою кількох надчутливих до ДНКаз I сайтів: кількох мінорних і головного, розташованого біля сайта

початку транскрипції. В теломеразо-негативних клітинах пригнічення гістондеацетилази трихостатином А призводило до відкриття хроматинового домену, який містить ген *TERT*, та посилення його транскрипції [96].

Свідчення щодо значної складності механізму забезпечення гомеостазу довжини теломер, до якого причетна і теломераза, недавно отримано після повномасштабного скринінгу мутацій дріжджів, які в різній мірі призводять до зміни довжини теломер [97]. Автори проаналізували 4852 гаплоїдних життездатних штами дріжджів, кожен з яких мав одну делецію відкритої рамки зчитування, і виявили 173 гени, які спричиняють різнонаправлені відхилення довжини теломер. Їхні функції можна розділити на кілька категорій. Це, насамперед, гени, залучені до регуляції активності теломерази (наприклад, *EST*, *EST2*, *EST3*, *TLC1*, *Ku70*, *Ku80*, *Pif1* і комплексу MRX); гени, що забезпечують стабільність компонентів теломерази, зокрема, теломеразної РНК *TLC1*, Sm білки, *MTR10*; гени, що регулюють теломерний гетерохроматин, обумовлюючи реплікацію чи захист кінців хромосом (*Cdc13*, *Stn1*, *Ten1*, *Rap1*, *Rif1*, *Rif2*, *Mec*) [97, 98].

Крім того, серед генів, мутації яких призводять до відхилення довжини теломер, є такі, що виконують інші функції, які, здавалося б, не мають ніякого стосунку до регуляції довжини теломер. Найбільші групи генів з-поміж них — ті, що залучені до везикулярного транспорту (30 генів), до функціонування рибосом і трансляції (13 генів), а також 10 мітохондріальних генів. Взаємозв'язок між цими генами та регуляцією теломер стає зрозумілішим з регуляторної сітки, яку побудували Едмондс і співавт. [99], використовуючи програму OSPREY (<http://biodata.mshri.on.ca/osprey>) [100]. Наприклад, ген, який кодує білок VPS9, причетний до везикулярного транспорту, генетично асоційований з генами, залученими до сайленсингу, і, таким чином, висвітлюється його опосередкована роль у регуляції довжини теломер [99].

Схожі результати отримано в більш ранній роботі, де вивчали широкомасштабні зміни транскрипції генів дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* у відповідь на делецію РНК-компонента теломерази дріжджів *TLC1*, коли довжина теломер не могла утримуватися теломеразою на належному рівні [101]. Транскрипцію майже 6200 відкритих рамок зчитування *S. cerevisiae* аналізували в кожному з дев'яти пасажів. Виявлено приблизно 650 відкри-

тих рамок зчитування, які змінювалися хоча б в одному з пасажів у два чи більше разів. Серед них були гени, причетні до синтезу білків, енергетичних процесів, до реакцій на зовнішні стресові фактори, до фолдингу білків, утримання клітинної стінки, карбогідратного та фосфатного синтезів, процесингу РНК і нуклеотидного синтезу. Функції майже третини генів, які змінювалися, невідомі. У разі делеції теломерази порушувалася експресія тих самих генів, що й при пошкодженні ДНК та реакції на зовнішні стреси. Крім того, виявлено посилення транскрипції значної групи генів, відповідальних за енергетичні процеси в мітохондріях. І, нарешті, визначено групу генів, зміна експресії яких була унікальною реакцією на делецію теломерази. З-поміж них були також гени, які брали участь у біогенезі рибосом і/чи процесингу РНК [101].

У багатоклітинних організмах така регуляція повинна бути ще набагато складнішою, оскільки довжина теломер у них регулюється в залежності від типу клітин та їхньої проліферативної здатності, а регуляція активності теломерази тісно переплітається, зокрема, з механізмами диференціації, регенерації, які, в свою чергу, досить різноманітні.

Регуляція активності теломерази у процесі диференціації клітин. Активність теломерази в значній мірі корелює зі ступенем диференціації клітин людини [6]. Як показано *in vitro*, теломеразна активність змінюється в зворотній залежності від ступеня диференціації іморталізованих і ракових клітин людини [102, 103]. І навпаки, в іморталізованих лініях клітин мишей індукція диференціації не викликала інгібування теломерази, що може пояснюватися принципово іншими механізмами регуляції активності теломерази в мишах, яка залишається активною в багатьох соматичних клітинах [102]. Проте в деяких тканинах мишей (мозок, м'язи, серце, шлунок) теломераза також дезактивується при досягненні клітинами стану термінальної диференціації [6], що дозволяє використовувати мишей як модельний організм для вивчення механізмів регуляції теломерази при диференціації деяких клітин.

Для ензиматичної активності теломерази людини *in vitro* необхідні як TERT, так і теломеразна РНК [58]. Але численні роботи свідчать, що стадією, яка лімітує регуляцію теломеразної активності, є експресія TERT [12]. Тоді як TR експе-

сується і в стовбурових, і в соматичних клітинах, експресія TERT значною мірою корелює зі зміною теломеразної активності в процесах диференціації і не детектується в соматичних клітинах [12]. Крім того, ектопічної експресії TERT достатньо для відновлення теломеразної активності *in vitro* в багатьох теломеразо-негативних лініях клітин [103, 104]. Головним механізмом регуляції експресії TERT, як і експресії генів загалом (у тому числі в процесах диференціації), вважають епігенетичну регуляцію [105, 106].

Промотор TERT не має традиційних TATA або CAAT боксів і, як у таких випадках, має CpG острівці, здатні метилуватися [107, 108]. Щодо залежності активності теломерази від статусу метилювання промотору TERT, то в літературі існують досить суперечливі результати. Промотор TERT у теломеразо-негативній лінії клітин фібробласту [109] є метильованим, що свідчить про мовчання гена TERT у метильованому стані [110]. Метилювання промотору TERT в одних випадках збільшувало активність теломерази [111], в інших — зменшувало [110] або ж не впливало на неї зовсім [112]. Це протиріччя, вірогідно, пояснюється тим, що в згаданих роботах могли бути метильованими різні сайти зв'язування транскрипційних факторів. Метилювання промотору може як активувати транскрипцію TERT, так і репресувати її залежно від того, який сайт зв'язування метилюється: активатора чи репресора. У роботі Ліу та співавт. [113] йдеться про синергічне залучення метилювання ДНК і деацетилювання гістонів до пригнічення активності промотору TERT на ранніх стадіях диференціації деяких типів клітин.

Регуляторна ділянка TERT довжиною приблизно 2 МВ містить численні мотиви зв'язування транскрипційних факторів [114]. Серед них — два E-бокси, що є місцями конкурентного зв'язування транскрипційних факторів *c-Myc*, який активує транскрипцію TERT, і репресора *Mad* [12]. Вже ідентифіковано значну кількість транскрипційних факторів, які регулюють експресію TERT, і їхня кількість постійно поповнюється [12, 115].

У м'язовій тканині мишей зменшення теломеразної активності при диференціації супроводжується зниженням рівня експресії mTERT, як і в соматичних клітинах людини [116]. Автори показали, що зв'язування транскрипційних факторів Sp1, Sp3 і *c-Myc* з трьома *cis*-елементами впливало на рівень транскрипції mTERT гена під час дифе-

ренціації м'язової тканини в зворотно-пропорційній залежності, тоді як MyoD, що є медіатором диференціації у м'язовій тканині, не взаємодіє з промотором mTERT [116]. Проте він може опосередковано модулювати активність промотору, пригнічуючи експресію генів транскрипційних факторів Sp1 і Sp3 [117]. Інший транскрипційний фактор WT1, що має сайт зв'язування в промоторі TERT і пригнічує експресію TERT, вважається тканинспецифічним і функціонує в специфічних тканинах, таких як селезінка, гонади і нирки [118].

У наш час нічого невідомо про відмінності теломерного гетерохроматину в клітинах людини з різним ступенем диференціації і відповідно з різним рівнем експресії TERT. Можливо, його модифікація в соматичних клітинах створює додатковий бар'єр на шляху теломерази до теломери. Як, наприклад, це має місце в теломеразо-негативних клітинах тютюну, що вже досягли стадії термінальної диференціації. Асоційовані з теломерами білки [119] були здатними інгібувати теломеразу тютюну і *Silene latifolia*, що вказує на пригнічення теломерази в соматичних клітинах рослин ще на рівні теломерного гетерохроматину.

Теломеразна активність може регулюватися в процесах диференціації ще й через альтернативний сплайсинг транскриптів TERT. Повідомлялося про існування кількох можливих сплайсингових форм TERT [120—124]. Як виявилось, альтернативний сплайсинг TERT проявляє тканинспецифічний характер і тому не може бути випадковим, а, скоріше, регулює рівень функціонально активної теломерази в клітині [125]. Всі знайдені сплайсингові форми TERT були неактивними. Показано, що одна з них — TERT α — здатна функціонувати як доміант-негативний інгібітор теломеразної функції, що, можливо, обумовлене її здатністю зв'язувати всю наявну TR і, таким чином, перешкоджати димеризації функціональної форми TERT або ж її зв'язуванню з іншими компонентами теломеразного голокомплексу [122].

Несподіваний взаємозв'язок між теломеразою та проліферативною здатністю клітини виявлено в роботі Сміт та співавт. [126], де показано, що теломераза діє на проліферативний стан, не лише стабілізуючи теломери, а й впливаючи на експресію генів, від яких залежить ріст клітини. Ектопічна експресія TERT в епітеліальних клітинах молочної залози людини збільшувала їхню здат-

ність до росту, що супроводжувалося значними змінами в експресії генів. Автори вивчали експресію майже 7000 генів на рівні транскрипції. У відповідь на ектопічну експресію TERT 154 гени посилювали свою транскрипцію, а 92 — зменшували. Серед перших були ростові фактори, зокрема, EGFR — рецептор епідермального ростового фактора та фібробластний ростовий фактор [126].

Хоча ще дуже мало відомо про механізми регуляції активності теломерази під час розвитку організму, диференціації клітин і термінального відключення теломерази в соматичних клітинах, однак, екстраполюючи уже відомі дані, можна передбачити, що вони повинні бути численними і мати як спільні риси, так і бути специфічними для різних типів диференційованих тканин.

Регуляція активності теломерази в стовбурово-подібних клітинах. На відміну від соматичних, у стовбурово-подібних клітинах гемопоетичної та імунної систем, епідермісу та кишечника, які швидко оновлюються, знайдено активну теломеразу, хоча її активність була меншою, ніж у клітинах зародкової лінії [127]. У цих типах клітин теломераза активується за рахунок цитокінової стимуляції на стадії входження до клітинного циклу і її активність корелює з проліферативною здатністю клітин [128]. Хоча нестимульовані лімфоцити не мають помітної теломеразної активності, проте в них і в T-клітинах детектується досить високий рівень транскриптів TERT [129, 130]. Стимуляція лімфоцитів супроводжується значним ступенем фосфорилування TERT, транслокацією TERT білка із цитоплазми до ядра та збільшенням активності теломерази.

Викладені вище результати вказують на важливість фосфорилування TERT у гнучкій регуляції внутрішньоклітинної локалізації теломерази та її активності і свідчать на користь гіпотези Ейзнера та співавт. [131], згідно з якою TERT знаходиться в цитоплазмі нестимульованих клітин у неактивній нефосфорильованій формі. При стимуляції лімфоцитів TERT фосфорилується, що, можливо, пришвидчує її транспортування до ядра і це, таким чином, сприяє збиранню активного теломеразного голокомплексу.

На користь зазначеної гіпотези свідчать дані щодо ролі у визначенні локалізації теломерази ще одного фактора — білків родини 14-3-3, які є кофакторами фосфорилування серин-треоніновими кіназами деяких сигнальних білків [132]. У не-

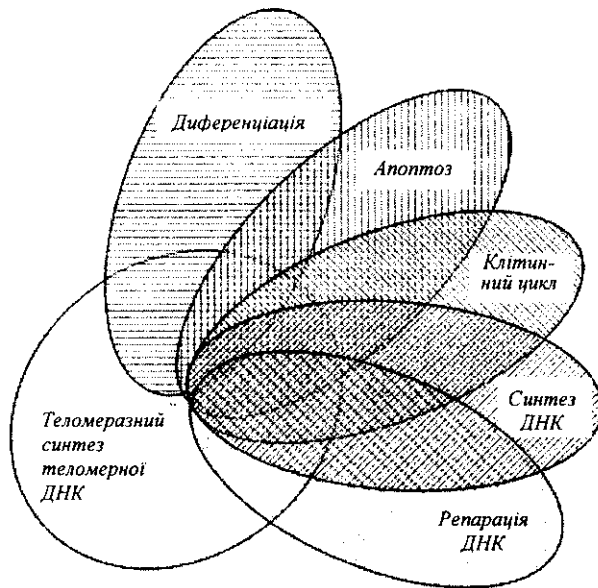


Рис. 3. Схематичне зображення місця теломерази в регуляторній сітці клітини

давній роботі Сеймія та співавт. [133] показано, що 14-3-3 білки зв'язують TERT і обумовлюють її ядерну локалізацію, перешкоджаючи активному експорту теломерази з ядра і, таким чином, сприяють активації теломерази. Інактивація обох копій гена 14-3-3 σ в теломеразо-позитивних клітинах викликала вкорочення теломер, збільшувала частоту зшивання кінців і термінальних нерцепрокних транслокацій [134].

Встановлено, що TERT здатна фосфорилуватися по залишках серину, треоніну або тирозину [131]. Активність теломерази збільшувалася при активації PKC кіназ у моноядерних клітинах периферійної крові [135]. PKC кінази є частиною великої родини фосфоліпід-залежних кіназ, що беруть участь у регуляції росту клітин, диференціації та онкогенезу і нараховують біля 10 ізоформ [136]. Показано, що PKC α кіназа збільшує активність теломерази у ракових клітинах молочної залози [137], а PKC ζ кіназа — у ракових клітинах носоглотки [138]. Різні ізоформи PKC кіназ, можливо, регулюють теломеразну активність у різних типах клітин за різних фізіологічних умов.

Є підстави вважати, що серин-треонінова Akt протеїн-кіназа також може фосфорилувати TERT [139, 140]. Теломеразна зворотна транскриптаза має два можливих сайти фосфорилування Akt

протеїн-кіназою, яка здатна збільшувати активність теломерази як *in vitro* [139], так і *in vivo* [140]. Оскільки Akt кіназа є ключовим ефектором сигнального шляху фосфатидилінозитол-3-кінази, то активація теломерази фосфорилуванням TERT прояснює механізм стимулювання фосфатидилінозитол-3-кіназою проліферації клітин і їхнє виживання [141].

Незважаючи на наявність активної теломерази, довжина теломер у стовбурово-подібних клітинах все ж зменшується з віком, хоча й повільніше, ніж у соматичних. Ектопічна експресія теломерази в клітинах крові CD34⁺ і С133⁺ спричинювала зростання активності теломерази майже в 10 разів, що призводило до подовження теломер всього на 600 п. н. [142]. Аналогічне ж посилення активності теломерази в соматичних клітинах фібробласту подовжувало теломери на 2000 п. н. Більш того, значне підвищення теломеразної активності, обумовлене ектопічною експресією теломерази, не позбавляло клітин у безсироватковій культурі від вкорочення теломер [142].

Така відмінність процесивності теломерази в стовбурово-подібних та соматичних клітинах пояснюється, можливо, додатковими механізмами контролю довжини теломер, наприклад, за рахунок контролю теломер-зв'язувальними білками доступу теломерази до теломери.

Отже, численні дані стосовно регуляції активності теломерази, отримані до цього часу на різних об'єктах з різними особливостями фізіологічної дії, свідчать про те, що згаданий процес є досить складним, багаторівневим, взаємозв'язаним та скоординованим.

Активність теломерази регулюється на всіх рівнях експресії і функціонування ферменту від його біосинтезу до альтернативного сплайсингу транскриптів каталітичної субодиниці як на стадії її посттрансляційних модифікацій, так і на стадії зв'язування теломерази з теломерою. Крім того, теломераза активна тільки в мультимерному комплексі [143]. Тому, ймовірно, що тимчасова зміна в активності теломерази може також досягатися за рахунок регуляції збирання теломеразного голокомплексу [144] або ж внаслідок зміни експресії інших білків, які входять до його складу. Так, наприклад, субодиниці теломеразного голокомплексу, шаперони HSP90 і p23, необхідні для реконституції теломеразної активності комплексу із рекомбінантних TERT і TR [145].

Головною функцією теломерази є синтез теломер, які забезпечують цілісність і стабільність хромосом і тому відіграють важливу роль у функціонуванні клітини. Саме тому регуляція теломеразної активності повинна бути тісно пов'язана з іншими біохімічними процесами клітини, як, наприклад, регуляцією клітинного циклу, диференціацією, апоптозом, синтезом і репарацією ДНК [146] (рис. 3). На сучасному етапі ще не вивчено регуляторні сітки теломерази та їхню взаємодію з регуляцією інших процесів. Як показано недавно на добре вивченій системі біосинтезу амінокислот в *Escherichia coli*, реекспресія ферментів системи відбувається навіть у тій самій послідовності, у якій вони вступають у біосинтез [147]. Скоріш за все, така скоординованість повинна мати місце і в разі регуляції теломеразної активності.

Аналізуючи численні експериментальні результати, можна передбачити, що теломераза є однією з ланок єдиного, складного та переплетеного ланцюга елементів і подій в клітині, що забезпечують виконання усіх клітинних програм.

L. V. Porubleva

Molecular mechanisms of telomerase activity regulation

Summary

Telomerase is a ribonucleoprotein complex synthesizing telomeres which are located at the ends of linear chromosomes and are essential for maintaining chromosome stability and integrity. Telomerase is active in stem cells and almost not detected in somatic cells. Its activity is cell cycle dependent, strongly regulated during cell differentiation, and highly correlated with proliferative capacity of cells. In addition, telomerase is regulated to provide telomere length homeostasis in telomerase-positive cells of germ lines. The recent studies of global gene expression changes in telomere and telomerase mutants evidence that molecular mechanisms of telomerase regulation are very complicated, multilevel, interconnected, and highly coordinated. The aim of this review is to present current data regarding regulation of telomere synthesis by telomerase during cell cycle and differentiation as well as molecular mechanisms of telomere length homeostasis in humans and some other organisms.

Keywords: telomerase, telomere, regulatory mechanisms, differentiation, cell cycle, proliferative capacity, homeostasis.

Л. В. Порублева

Молекулярные механизмы регуляции теломеразной активности

Резюме

Теломераза — особый рибонуклеопротеин синтезирующий теломеры, которые расположены на концах линейных хромосом, и обеспечивают целостность и стабильность хромосомного аппарата. Теломераза активна в стволовых клетках и практически не детектируется в соматических клетках. Активность теломеразы регулируется в процессе клеточного

цикла, при дифференцировке клеток и коррелирует с их пролиферативной способностью. К тому же, в теломеразо-положительных клетках зародышевой линии она регулируется с целью обеспечить гомеостаз длины теломер. Последние исследования глобального изменения экспрессии генов в теломерных и теломеразных мутантах свидетельствуют о том, что механизмы регуляции теломеразы очень сложные, многоуровневые, взаимопереплетающиеся и в высокой степени скоординированные. В настоящем обзоре рассматриваются современные данные о регуляции активности теломеразы во время клеточного цикла, в ходе дифференциации, а также механизмы обеспечения гомеостаза длины теломер у человека и некоторых модельных организмов.

Ключевые слова: теломераза, теломера, регуляторные механизмы, дифференцировка, клеточный цикл, пролиферативный потенциал, гомеостаз.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. McClintock B. The behavior in successive nuclear divisions of a chromosome broken at meiosis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1939.—25.—P. 405—416.
2. Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР.—1971.—201, № 6.—С. 1496—1498.
3. Blackburn E. H., Gall J. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena // J. Mol. Biol.—1978.—120.—P. 33—53.
4. Greider C. W., Blackburn E. H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts // Cell.—1985.—43.—P. 405—413.
5. Додуковская С. С., Петров А. В., Донцова О. А., Богданова А. А. Теломераза — необычный РНК-содержащий фермент // Биохимия.—1997.—62.—С. 1411—1422.
6. Forsyth N. R., Wright W. E., Shay J. W. Telomerase and differentiation in multicellular organisms: Turn it off, turn it on, and turn it off again // Differentiation.—2002.—69.—P. 188—197.
7. De Lange T. Protection of mammalian telomeres // Oncogene.—2002.—21.—P. 532—540.
8. Harley C. B. Telomerase is not an oncogene // Oncogene.—2002.—21.—P. 494—502.
9. Harrington L. Biochemical aspects of telomerase function // Cancer Lett.—2003.—194.—P. 139—154.
10. Smogorzewska A., de Lange T. Regulation of telomerase by telomeric proteins // Annu. Rev. Biochem.—2004.—73.—P. 177—208.
11. Evans S. K., Lundblad V. Positive and negative regulation of telomerase access to the telomere // J. Cell Sci.—2000.—113.—P. 3357—3364.
12. Poole J. C., Andrews L. G., Tollefsbol T. O. Activity, function, and gene regulation of the catalytic subunit of telomerase (TERT) // Gene.—2001.—269.—P. 1—12.
13. Cong Y.-S., Wright W. E., Shay J. W. Human telomerase and its regulation // Microbiol. Mol. Biol. Rev.—2002.—66.—P. 407—425.
14. Mergny J.-L., Riou J.-F., Mailliet P., Teulade-Fichou M.-P., Gilson E. Natural and pharmacological regulators of telomerase // Nucl. Acids Res.—2002.—30.—P. 839—865.
15. McEachern M. J., Krauskopf A., Blackburn E. H. Telomeres and their control // Annu. Rev. Genet.—2000.—34.—P. 331—358.
16. Vega L. R., Matyak M. K., Zakian V. A. Getting to the end: telomerase access in yeast and humans // Nat. Rev. Mol. Cell Biol.—2003.—4.—P. 948—959.

17. Ducrest A. L., Szutorisz H., Lingner J., Nabholz M. Regulation of the human telomerase reverse transcriptase gene // *Oncogene*.—2002.—21.—P. 541—552.
18. Brunori M., Luciano P., Gilson E., Geli V. The telomerase cycle: normal and pathological aspects // *J. Mol. Med.*—2005.—83.—P. 244—257.
19. Blackburn E. H. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions // *FEBS Lett.*—2005.—579.—P. 859—862.
20. Hug N., Lingner J. Telomere length homeostasis // *Chromosoma*.—2006. [Epub ahead of print].
21. Autexier C., Lue N. F. The structure and function of telomerase reverse transcriptase // *Annu. Rev. Biochem.*—2006.—75.—P. 493—517.
22. Chung H. K., Cheong C., Song J., Lee H.-W. Extratelomeric functions of telomerase // *Curr. Mol. Med.*—2005.—5.—P. 233—241.
23. Hathcock K. S., Chiang Y. J., Hodes R. J. *In vivo* regulation of telomerase activity and telomere length // *Immunol. Rev.*—2005.—205.—P. 104—113.
24. Collins K. The biogenesis and regulation of telomerase holoenzymes // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*—2006.—7.—P. 484—494.
25. Lundblad V. DNA ends: maintenance of chromosome termini versus repair of double strand breaks // *Mutat. Res.*—2000.—451.—P. 227—240.
26. Rhodes D., Fairall L., Simonsson T., Court R., Chapman L. Telomere architecture // *EMBO Repts.*—2002.—3.—P. 1139—1145.
27. Кушов А. Н. Белковые компоненты теломерного нуклеопротеидного комплекса // *Биохимия*.—2004.—69.—С. 149—163.
28. Прайд Ф. Е., Льюис Э. Д. Теломеры *Saccharomyces cerevisiae* // *Биохимия*.—1997.—62.—С. 1442—1452.
29. Куренова Е. В., Мейсон Д. М. О функциях теломер // *Биохимия*.—1997.—62.—С. 1453—1466.
30. Richards E. J., Ausubel F. M. Isolation of a higher eukaryotic telomere from *Arabidopsis thaliana* // *Cell*.—1988.—53.—P. 127—136.
31. Shampay J., Szostak J. W., Blackburn E. H. DNA sequences of telomeres maintained in yeast // *Nature*.—1984.—310.—P. 154—157.
32. Pich U., Fuchs J., Schubert I. How do *Alliaceae* stabilize their chromosome ends in the absence of TTTAGGG sequences? // *Chromosome Res.*—1996.—4.—P. 207—213.
33. Levis R. W., Ganesan R., Houtchens K., Tolar L. A., Sheen F. Transposons in place of telomeric repeats at a *Drosophila* telomere // *Cell*.—1993.—75.—P. 1083—1093.
34. Adams S. P., Leitch J., Bennett M. D., Leitch A. R. *Aloe L.* — a second family without (TTTAGGG)_n telomeres // *Chromosoma*.—2000.—109.—P. 201—205.
35. Griffith J. D., Comeau L., Rosenfield S., Stansel R. M., Bianchi A., Moss H., de Lange T. Mammalian telomeres end in a large duplex loop // *Cell*.—1999.—97.—P. 503—514.
36. Grandin N., Damon C., Charbonneau M. Ten1 functions in telomere end protection and length regulation in association with Stn1 and Cdc13 // *EMBO J.*—2001.—20.—P. 1173—1183.
37. van Steensel B., Smogorzewska A., de Lange T. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions // *Cell*.—1998.—92.—P. 401—413.
38. Lingner J., Cech T. R. Purification of telomerase from *Euplotes aediculatus*: requirement of a primer 3' overhang // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1996.—93.—P. 10712—10717.
39. Bianchi A., Smith S., Chong L., Elias P., de Lange T. TRF1 is a dimer and bends telomeric DNA // *EMBO J.*—1997.—16.—P. 1785—1794.
40. Lowell J. E., Pillus L. Telomere tales: chromatin, telomerase and telomere function in *Saccharomyces cerevisiae* // *Cell. Mol. Life Sci.*—1998.—54.—P. 32—49.
41. Blasko M. Telomere epigenetics: a higher-order control of telomere length in mammalian cells // *Carcinogenesis*.—2004.—25.—P. 1083—1087.
42. Garcia-Cao M., O'Sullivan R., Peters A. H., Jenuwein T., Blasco M. A. Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases // *Nat. Genet.*—2004.—36.—P. 94—99.
43. Loayza D., De Lange T. POT1 as a terminal transducer of TRF1 telomere length control // *Nature*.—2003.—424.—P. 1013—1018.
44. De Lange T. T-loops and the origin of telomeres // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*—2004.—5.—P. 323—329.
45. Zijlmans J. M., Martens U. M., Poon S. S., Raap A. K., Tanke H. J., Ward R. K., Lansdorp P. M. Telomeres in the mouse have large inter-chromosomal variations in the number of T2AG3 repeats // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1997.—94.—P. 7423—7428.
46. Huffman K. E., Levene S. D., Tesmer V. M., Shay J. W., Wright W. E. Telomere shortening is proportional to the size of the 3' G-rich telomeric overhang // *J. Biol. Chem.*—2000.—275.—P. 19719—19722.
47. Zou Y., Sfeir A., Gryaznov S. M., Shay J. W., Wright W. E. Does a sentinel or a subset of short telomeres determine replicative senescence? // *Mol. Biol. Cell*.—2004.—15.—P. 3709—3718.
48. Hemann M. T., Strong M. A., Hao L. Y., Greider C. W. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability // *Cell*.—2001.—107.—P. 67—77.
49. Kim S.-H., Kaminker P., Campisi J. Telomeres, aging and cancer: In search of a happy ending // *Oncogene*.—2002.—21.—P. 503—511.
50. Скулачев В. П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // *Биохимия*.—1999.—64.—С. 1679—1688.
51. Lingner J., Hughes T. R., Shevchenko A., Mann M., Lundblad V., Cech T. R. Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase // *Science*.—1997.—276.—P. 561—567.
52. Nakamura T. M., Morin G. B., Chapman K. B., Weinrich S. L., Andrews W. H., Lingner J., Harley C. B., Cech T. R. Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human // *Science*.—1997.—277.—P. 955—959.
53. Bachand F., Autexier C. Functional regions of human telomerase reverse transcriptase and human telomerase RNA required for telomerase activity and RNA-protein interactions // *Mol. Cell Biol.*—2001.—21.—P. 1888—1897.
54. Bryan T. M., Goodrich K. J., Cech T. R. Telomerase RNA bound by protein motifs specific to telomerase reverse transcriptase // *Mol. Cell*.—2000.—6.—P. 493—499.
55. Etheridge K. T., Banik S. S., Armbruster B. N., Zhu Y., Terns R. M., Terns M. P., Counter C. M. The nucleolar localization domain of the catalytic subunit of human telomerase // *J. Biol. Chem.*—2002.—277.—P. 24764—24770.
56. Chen J. L., Blasco M. A., Greider C. W. Secondary structure of vertebrate telomerase RNA // *Cell*.—2000.—100.—P. 503—514.
57. Blackburn E. H. The end of the (DNA) line // *Nat. Struct. Biol.*—2000.—7.—P. 847—850.
58. Weinrich S. L., Pruzan R., Ma L., Ouellette M., Tesmer V.

- M., Holt S. E., Bodnar A. G., Lichtsteiner S., Kim N. W., Trager J. B., Taylor R. D., Carlos R., Andrews W. H., Wright W. E., Shay J. W., Harley C. B., Morin G. B. Reconstitution of human telomerase with the template RNA component hTR and the catalytic protein subunit hTERT // *Nat. Genet.*—1997.—17.—P. 498—502.
59. Chang J. T. C., Chen Y. L., Yang H. T., Chen C. Y., Cheng A. J. Differential regulation of telomerase activity by six telomerase subunits // *Eur. J. Biochem.*—2002.—269.—P. 3442—3450.
60. Harrington L., McPhail T., Mar V., Zhou W., Oulton R., Bass M. B., Arruda I., Robinson M. O. A mammalian telomerase-associated protein // *Science.*—1997.—275.—P. 973—977.
61. Holt S. E., Aisner D. L., Baur J., Tesmer V. M., Dy M., Ouellette M., Trager J. B., Morin G. B., Toft D. O., Shay J. W., Wright W. E., White M. A. Functional requirement of p23 and Hsp90 in telomerase complexes // *Genes Develop.*—1999.—13.—P. 817—826.
62. Wright W. E., Piatyszek M. A., Rainey W. E., Byrd W., Shay J. W. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells // *Develop. Genet.*—1996.—18.—P. 173—179.
63. Макнайт Т. Д., Фитцджеральд М. С., Шиппен Д. Е. Теломеры и теломераза растений // *Биохимия.*—1997.—62, № 11.—С. 1432—1441.
64. McCarroll R., Fangman W. L. Time of replication of yeast centromeres and telomeres // *Cell.*—1988.—54.—P. 505—513.
65. Ferguson B. M., Brewer B. J., Reynolds A. E., Fangman W. L. A yeast origin of replication is activated late in S phase // *Cell.*—1991.—65.—P. 507—515.
66. Wright W. E., Tesmer V. M., Liao M. L., Shay J. W. Normal human telomeres are not late replicating // *Exp. Cell Res.*—1999.—251.—P. 492—499.
67. Marcand S., Brevet V., Mann C., Gilson E. Cell cycle restriction of telomere elongation // *Curr. Biol.*—2000.—10.—P. 487—490.
68. Yamada O., Motoji T., Mizoguchi H. Up-regulation of telomerase activity in human lymphocytes // *Biochim. et Biophys. Acta.*—1996.—1314.—P. 260—266.
69. Ramirez-Parra E., Frundt C., Gutierrez C. A genome-wide identification of E2F-regulated genes in *Arabidopsis* // *Plant J.*—2003.—33.—P. 801—811.
70. Tamura K., Liu H., Takahashi H. Auxin induction of cell cycle regulated activity of tobacco telomerase // *J. Biol. Chem.*—1999.—274.—P. 20997—21002.
71. Yang S. W., Jin E., Chung I. K., Kim W. T. Cell cycle-dependent regulation of telomerase activity by auxin, abscisic acid and protein phosphorylation in tobacco BY-2 suspension culture cells // *Plant J.*—2002.—29.—P. 617—626.
72. Engelhardt M., Kumar R., Albanell J., Pettengell R., Han W., Moore M. A. Telomerase regulation, cell cycle, and telomere stability in primitive hematopoietic cells // *Blood.*—1997.—90.—P. 182—193.
73. Crowe D. L., Nguyen D. C. Rb and E2F-1 regulate telomerase activity in human cancer cells // *Biochim. et Biophys. Acta.*—2001.—1518.—P. 1—16.
74. Crowe D. L., Nguyen D. C., Tsang K. J., Kyo S. E2F-1 represses transcription of the human telomerase reverse transcriptase gene // *Nucl. Acids Res.*—2001.—29.—P. 2789—2794.
75. Smith C. D., Smith D. L., DeRisi J. L., Blackburn E. H. Telomeric protein distributions and remodeling through the cell cycle in *Saccharomyces cerevisiae* // *Mol. Biol. Cell.*—2003.—14.—P. 556—570.
76. Fisher T. S., Taggart A. K., Zakian V. A. Cell cycle-dependent regulation of yeast telomerase by Ku // *Nat. Struct. Mol. Biol.*—2004.—11.—P. 1198—1205.
77. Gravel S., Larrivee M., Labrecque P., Wellinger R. J. Yeast Ku as a regulator of chromosomal DNA end structure // *Science.*—1998.—280.—P. 741—744.
78. Baumann P., Cech T. R. Protection of telomeres by the Ku protein in fission yeast // *Mol. Biol. Cell.*—2000.—11.—P. 3265—3275.
79. Nishiyama A., Muraki K., Saito M., Ohsumi K., Kishimoto T., Ishikawa F. Cell-cycle-dependent *Xenopus* TRF1 recruitment to telomere chromatin regulated by Polo-like kinase // *EMBO J.*—2006.—25.—P. 575—584.
80. Evans S. K., Lundblad V. Est1 and Cdc13 as comediators of telomerase access // *Science.*—1999.—286.—P. 117—120.
81. Taggart A. K. P., Teng S.-C., Zakian V. A. Est1p as a cell cycle-regulated activator of telomere-bound telomerase // *Science.*—2002.—297.—P. 1023—1026.
82. Riha K., Shippen D. E. Telomere structure, function and maintenance in *Arabidopsis* // *Chromosome Res.*—2003.—11.—P. 263—275.
83. Zhu X. D., Kuster B., Mann M., Petrini J. H., de Lange T. Cell-cycle-regulated association of RAD50/MRE11/NBS1 with TRF2 and human telomeres // *Nat. Genet.*—2000.—25.—P. 347—352.
84. Lei M., Zaugg A. J., Podell E. R., Cech T. R. Switching human telomerase on and off with hPOT1 Protein *in vitro* // *J. Biol. Chem.*—2005.—280.—P. 20449—20456.
85. Wong J. M., Kusdra L., Collins K. Subnuclear shuttling of human telomerase induced by transformation and DNA damage // *Nat. Cell Biol.*—2002.—4.—P. 731—736.
86. Tomlinson R. L., Ziegler T. D., Supakornde T. J., Terns R. M., Terns M. P. Cell cycle-regulated trafficking of human telomerase to telomeres // *Mol. Biol. Cell.*—2006.—17.—P. 955—965.
87. Jady B. E., Richard P., Bertrand E., Kiss T. Cell cycle-dependent recruitment of telomerase RNA and Cajal bodies to human telomeres // *Mol. Biol. Cell.*—2006.—17.—P. 944—954.
88. Jagadeesh S., Banerjee P. P. Telomerase reverse transcriptase regulates the expression of a key cell cycle regulator, cyclin D1 // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—2006.—347.—P. 774—780.
89. Fu M., Wang C., Li Z., Sakamaki T., Pestell R. G. Cyclin D1: normal and abnormal functions // *Endocrinology.*—2004.—145.—P. 5439—5447.
90. Samper E., Flores J. M., Blasco M. A. Restoration of telomerase activity rescues chromosomal instability and premature aging in *Terc*^{-/-} mice with short telomeres // *EMBO Repts.*—2001.—2.—P. 800—807.
91. Teixeira M. T., Arneric M., Sperisen P., Lingner J. Telomere length homeostasis is achieved via a switch between telomerase-extendible and -nonextendible states // *Cell.*—2004.—117.—P. 323—335.
92. Ouellette M. M., Liao M., Herbert B. S., Johnson M., Holt S. E., Liss H. S., Shay J. W., Wright W. E. Subsenescent telomere lengths in fibroblasts immortalized by limiting amounts of telomerase // *J. Biol. Chem.*—2000.—275.—P. 10072—10076.
93. Dahlen M., Sunnerhagen P., Wang T. S.-F. Replication proteins influence the maintenance of telomere length and

- telomerase protein stability // *Mol. Cell Biol.*—2003.—23.—P. 3031—3042.
94. Martin A. A., Dionne I., Wellinger R. J., Holm C. The function of DNA polymerase I at telomeric G tails is important for telomere homeostasis // *Mol. Cell Biol.*—2000.—20.—P. 786—796.
 95. Baur J. A., Zou Y., Shay J. W., Wright W. E. Telomere position effect in human cells // *Science.*—2001.—292.—P. 2075—2077.
 96. Wang S., Zhu J. The TERT gene is embedded in a nuclease-resistant chromatin domain // *J. Biol. Chem.*—2004.—279.—P. 55401—55410.
 97. Askree S. H., Yehuda T., Smolikov S., Gurevich R., Hawk J., Coker C., Krauskopf A., Kupiec M., McEachern M. J. A genome-wide screen for *Saccharomyces cerevisiae* deletion mutants that affect telomere length // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2004.—101.—P. 8658—8663.
 98. Blackburn E. H. Switching and signaling at the telomere // *Cell.*—2001.—106.—P. 661—673.
 99. Edmonds D., Breitkreutz B. J., Harrington L. A genome-wide telomere screen in yeast: and short of it all // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2004.—101.—P. 9515—9516.
 100. Breitkreutz B. J., Stark C., Tyers M. Osprey: a network visualization system // *Genome Biol.*—2003.—4.—R22—R25.
 101. Nautiyal S., DeRisi J. L., Blackburn E. H. The genome-wide expression response to telomerase deletion in *Saccharomyces cerevisiae* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2002.—99.—P. 9316—9321.
 102. Bestilny L. J., Brown C. B., Miura Y., Robertson L. D., Riabowol K. T. Selective inhibition of telomerase activity during terminal differentiation of immortal cell lines // *Cancer Res.*—1996.—56.—P. 3796—3802.
 103. Counter C. M., Meyerson M., Eaton E. N., Ellisen L. W., Caddle S. D., Haber D. A., Weinberg R. A. Telomerase activity is restored in human cells by ectopic expression of TERT (hEST2), catalytic subunit of telomerase // *Oncogene.*—1998.—16.—P. 1217—1222.
 104. Vaziri H., Benchimal S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span // *Curr. Biol.*—1998.—8.—P. 279—282.
 105. Rupp R. A. W., Singhal N., Veenstra G. J. C. When the embryonic genome flexes its muscles: Chromatin and myogenic transcription regulation // *Eur. J. Biochem.*—2002.—269.—P. 2294—2299.
 106. Rasmussen T. P. Embryonic stem cell differentiation: a chromatin perspective // *Reprod. Biol. Endocrinol.*—2003.—1.—P. 100—106.
 107. Cong Y.-S., Wen J., Bacchetti S. The human telomerase catalytic subunit TERT: organization of the gene and characterization of the promoter // *Hum. Mol. Genet.*—1999.—8.—P. 137—142.
 108. Horikawa I., Cable P. L., Afshari C., Barrett J. C. Cloning and characterization of the promoter region of human telomerase reverse transcriptase gene // *Cancer Res.*—1999.—59.—P. 826—830.
 109. Devereux T. R., Horikawa I., Anna C. H., Annab L. A., Afshari C. A., Barrett J. C. DNA methylation analysis of the promoter region of the human telomerase reverse transcriptase (TERT) gene // *Cancer Res.*—1999.—59.—P. 6087—6090.
 110. Lopatina N. G., Poole J. C., Saldanha S. N., Hansen N. J., Key J. S., Pita M. A., Andrews L. G., Tollefsbol T. O. Control mechanisms in the regulation of telomerase reverse transcriptase expression in differentiating human teratocarcinoma cells // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—2003.—306.—P. 650—659.
 111. Guilleret I., Yan P., Grange F., Braunschweig R., Bosman F. T., Benhattar J. Hypermethylation of the human telomerase catalytic subunit (TERT) gene correlates with telomerase activity // *Int. J. Cancer.*—2002.—101.—P. 335—341.
 112. Guilleret I., Yan P., Guillou L., Braunschweig R., Coindre J.-M., Benhattar J. The human telomerase RNA gene (hTERC) is regulated during carcinogenesis but is not dependent on DNA methylation // *Carcinogenesis.*—2002.—23.—P. 2025—2030.
 113. Liu L., Saldanha S. N., Pate M. S., Andrews L. G., Tollefsbol T. O. Epigenetic regulation of human telomerase reverse transcriptase promoter activity during cellular differentiation // *Genes, Chromosomes, Cancer.*—2004.—41.—P. 26—37.
 114. Takakura M., Kyo S., Kanaya T., Hirano H., Takeda J., Yutsudo M., Inoue M. Cloning of human telomerase reverse transcriptase gene promoter and identification of proximal core promoter essential for transcriptional activation of TERT in immortalized and cancer cells // *Cancer Res.*—1999.—59.—P. 551—559.
 115. Ducrest A. L., Szutorisz H., Lingner J., Nabholz M. Regulation of the human telomerase reverse transcriptase gene // *Oncogene.*—2002.—21.—P. 541—552.
 116. Nozawa K., Maehara K., Isobe K.-I. Mechanism for the reduction of telomerase expression during muscle cell differentiation // *J. Biol. Chem.*—2001.—276.—P. 22016—22023.
 117. Fandos C., Sanchez-Feutrie M., Santalucia T., Vinals F., Cadefau J., Guma A., Cusso R., Kaliman P., Canicio J., Palacin M., Zorzano A. GLUT1 glucose transporter gene transcription is repressed by Sp3. Evidence for a regulatory role of Sp3 during myogenesis // *J. Mol. Biol.*—1999.—294.—P. 103—119.
 118. Oh S., Song Y., Yim J., Kim T. K. The Wilms' tumor 1 tumor suppressor gene represses transcription of the Human telomerase reverse transcriptase gene // *J. Biol. Chem.*—1999.—274.—P. 37473—37478.
 119. Fulneckova J., Fajkus J. Inhibition of plant telomerase by telomere-binding proteins from nuclei of telomerase-negative tissues // *FEBS Lett.*—2000.—467.—P. 305—310.
 120. Kilian A., Bowtell D. D., Abud H. E., Hime G. R., Venter D. J., Keese P. K., Duncan E. L., Reddel R. R., Jefferson R. A. Isolation of a candidate human telomerase catalytic subunit gene, which reveals complex splicing patterns in different cell types // *Hum. Mol. Genet.*—1997.—6.—P. 2011—2019.
 121. Ulaner G. A., Hu J. F., Vu T. H., Giudice L. C., Hoffman A. R. Telomerase activity in human development is regulated by human telomerase reverse transcriptase (TERT) transcription and by alternate splicing of TERT transcripts // *Cancer Res.*—1998.—58.—P. 4168—4172.
 122. Colgin L. M., Wilkinson C., Englezou A., Kilian A., Robinson M. O., Reddel R. R. The TERT α splice variant is a dominant negative inhibitor of telomerase activity // *Neoplasia.*—2000.—2.—P. 426—432.
 123. Yi X., White D. M., Aisner D. L., Baur J. A., Wright W. E., Shay J. W. An alternate splicing variant of the human telomerase catalytic subunit inhibits telomerase activity // *Neoplasia.*—2000.—2.—P. 433—440.
 124. Ulaner G. A., Hu J. F., Vu T. H., Oruganti H., Giudice L. C., Hoffman A. R. Regulation of telomerase by alternate splicing of human telomerase reverse transcriptase (TERT) in normal and neoplastic ovary, endometrium and myometrium // *Int. J. Cancer.*—2000.—85.—P. 330—335.

125. Ulaner G. A., Hu J. F., Vu T. H., Giudice L. C., Hoffman A. R. Tissue-specific alternate splicing of human telomerase reverse transcriptase (TERT) influences telomere lengths during human development // *Int. J. Cancer.*—2001.—91.—P. 644—649.
126. Smith L. L., Collier H. A., Roberts J. M. Telomerase modulates expression of growth-controlling genes and enhances cell proliferation // *Nat. Cell. Biol.*—2003.—5.—P. 474—479.
127. Elwood N. Telomere biology of human hematopoietic stem cells // *Cancer Control.*—2004.—11.—P. 77—85.
128. Weng N. P., Granger L., Hodes R. J. Telomere lengthening and telomerase activation during human B cell differentiation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1997.—94.—P. 10827—10832.
129. Liu K., Schoonmaker M. M., Levine B. L., June C. H., Hodes R. J., Weng N. P. Constitutive and regulated expression of telomerase reverse transcriptase (TERT) in human lymphocytes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1999.—96.—P. 5147—5152.
130. Liu K., Hodes R. J., Weng N. Cutting edge: telomerase activation in human T lymphocytes does not require increase in telomerase reverse transcriptase (TERT) protein but is associated with TERT phosphorylation and nuclear translocation // *J. Immunol.*—2001.—166.—P. 4826—4830.
131. Aisner D. L., Wright W. E., Shay J. W. Telomerase regulation: not just flipping the switch // *Curr. Opin. Genet. Develop.*—2002.—12.—P. 80—85.
132. Tzivion G., Avruch J. 14-3-3 proteins: active cofactors in cellular regulation by serine/threonine phosphorylation // *J. Biol. Chem.*—2002.—277.—P. 3061—3064.
133. Seimiya H., Sawada H., Muramatsu Y., Shimizu M., Ohko K., Yamane K., Tsuruo T. Involvement of 14-3-3 proteins in nuclear localization of telomerase // *EMBO J.*—2000.—19.—P. 2652—2661.
134. Dhar S., Squire J. A., Hande M. P., Wellinger R. J., Pandita T. K. Inactivation of 14-3-3sigma influences telomere behavior and ionizing radiation-induced chromosomal instability // *Mol. Cell Biol.*—2000.—20.—P. 7764—7772.
135. Bodnar A. G., Kim N. W., Effros R. B., Chiu C. P. Mechanism of telomerase induction during T cell activation // *Exp. Cell Res.*—1996.—228.—P. 58—64.
136. Liu J. P. Protein kinase C and its substrates // *Mol. Cell Endocrinol.*—1996.—116.—P. 1—29.
137. Li H., Zhao L., Yang Z., Funder J. W., Liu J. P. Telomerase is controlled by protein kinase C α in human breast cancer cells // *J. Biol. Chem.*—1998.—273.—P. 33436—33442.
138. Yu C. C., Lo S. C., Wang T. C. Telomerase is regulated by protein kinase C-zeta in human nasopharyngeal cancer cells // *Biochem. J.*—2001.—355.—P. 459—464.
139. Breitschopf K., Zeiher A. M., Dimmeler S. Pro-atherogenic factors induce telomerase inactivation in endothelial cells through an Akt dependent mechanism // *FEBS Lett.*—2001.—493.—P. 21—25.
140. Kang S. S., Kwon T., Kwon D. Y., Do S. I. Akt protein kinase enhances human telomerase activity through phosphorylation of telomerase reverse transcriptase subunit // *J. Biol. Chem.*—1999.—274.—P. 13085—13090.
141. Lawlor M. A., Alessi D. R. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? // *J. Cell Sci.*—2001.—114.—P. 2903—2910.
142. Zimmermann S., Glaser S., Ketteler R., Waller C. F., Klingmuller U., Martens U. M. Effects of telomerase modulation in human hematopoietic progenitor cells // *Stem Cells.*—2004.—22.—P. 741—749.
143. Arai K., Masutomi K., Khurts S., Kaneko S., Kobayashi K., Murakami S. Two independent regions of human telomerase reverse transcriptase are important for its oligomerization and telomerase activity // *J. Biol. Chem.*—2002.—277.—P. 8538—8544.
144. Collins K. The biogenesis and regulation of telomerase holoenzymes // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*—2006.—7.—P. 484—494.
145. Keppler B. R., Grady A. T., Jarstfer M. B. The biochemical role of the heat shock protein 90 chaperone complex in establishing human telomerase activity // *J. Biol. Chem.*—2006.—281.—P. 19840—19848.
146. d'Adda di Fagagna F., Teo S.-H., Jackson S. P. Functional links between telomeres and proteins of the DNA-damage response // *Genes Develop.*—2004.—18.—P. 1781—1799.
147. Zaslaver A., Mayo A. E., Rosenberg R., Bashkin P., Sberro H., Tsalyuk M., Surette M. G., Alon U. Just-in-time transcription program in metabolic pathways // *Nat. Genet.*—2004.—36.—P. 486—491.

УДК 577.214.625
Надійшла до редакції 20.09.05