

УДК 500-599.57.088

Структурные особенности гена теломеразной РНК *Heterocephalus glaber*

С. А. Евфратов¹, Е. М. Смекалова¹, А. В. Головин^{2,3}, Н. А. Логвина¹, М. Э. Зверева^{1,3},
О. А. Донцова^{1,3}

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

³Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

*E-mail: evfratov@gmail.com

Поступила в редакцию 10.10.2013

После доработки 14.03.2014

РЕФЕРАТ Система поддержания длины теломер играет важную роль в старении организма. Сердцем этой системы является теломеразный комплекс, в который входят фермент обратная транскриптаза и теломеразная РНК, служащая матрицей для синтеза теломерных повторов на концах хромосом. В результате биоинформатического сравнения структуры гена теломеразной РНК (TER) и его промоторного участка долгоживущего голого землекопа *Heterocephalus glaber* и TER других видов найдены два основных отличия теломеразной РНК *H. glaber* (hgTER). Это замена А → G в первой петле псевдоузла P2b-p3, что соответствует нуклеотиду 111 в теломеразной РНК человека (hTR), и замена G → A в домене CR7-p8b (соответствует нуклеотиду 421 hTR). Анализ промоторных участков гена TER позволил идентифицировать два новых сайта связывания факторов транскрипции: сайт взаимодействия с белками семейства ETS, найденный в промоторных участках генов всех проанализированных TER, и сайт связывания фактора SOX17, уникальный для TER голого землекопа. Еще одной отличительной чертой гена hgTER оказалось отсутствие одного из Sp1-сайтов. Особенности hgTER и регуляции ее транскрипции могут рассматриваться как один из важных факторов, обеспечивающих повышенную теломеразную активность в стволовых клетках *H. glaber* и увеличение продолжительности его жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА биоинформатика, *Heterocephalus glaber*, промотор, сравнительная геномика, теломеразная РНК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ TER – теломеразная РНК; hTR – теломеразная РНК человека; TERT – каталитическая субъединица теломеразы; hTERT – каталитическая субъединица теломеразы человека; hgTER – теломеразная РНК *Heterocephalus glaber*.

ВВЕДЕНИЕ

В процессе старения происходит снижение функциональной активности стволовых клеток [1–3], что, предположительно, нарушает восстановление различных тканей и органов и их функционирование. Важную роль в накоплении повреждений ДНК при репликативном старении стволовых клеток играет укорочение теломер [4]. Эксперименты на мышах с нокаутом матричной РНК TERT показали, что укорочение теломер отрицательно влияет на функции соматических и зародышевых стволовых клеток [5]. Ключевым компонентом системы поддержания длины теломер яв-

ляется теломераза [6, 7]. Временная активация TERT в мышах с нарушением экспрессии теломеразной обратной транскриптазы привела к увеличению длины теломер, снижению ответа на повреждение ДНК, исчезновению возрастных изменений в различных органах, включая семенники, селезенку, кишечник, и даже к восстановлению нейрогенеза [7]. Более того, экспрессия теломеразы в здоровых стареющих мышах приводила к значительному увеличению продолжительности их жизни [8].

Добавляя G-богатые повторы на 3'-конец ДНК, теломераза решает проблему недорепликации

концов хромосом и их защиты от деградации [9]. Для проявления теломеразной активности *in vitro* необходимы TERT и теломеразная РНК, которая служит матрицей для синтеза теломерных повторов [10]. Кроме того, TERT участвует в различных клеточных процессах, таких, как деление клетки, окислительный стресс, работа митохондрий и т.д. [11], не связанных непосредственно с удлинением теломер. В большинстве тканей человека hTERT или отсутствует, или обнаруживается в очень небольших количествах [12]. Теломеразная РНК человека, напротив, экспрессируется в тканях различных органов, включая половые органы, головной мозг, печень, тонкий кишечник, тимус и почки. Это позволяет предположить, что hTR выполняет и альтернативные функции [13]. В некоторых линиях раковых клеток степень удлинения теломер определяется уровнем экспрессии TERT, однако в живых организмах более важным оказывается количество TER в стволовых клетках. Так, анализ скрещиваний мышей, дефектных по генам *TER* и *TERT*, показал, что увеличение числа молекул TER, но не TERT, критично для элонгации теломер [14]. Эктопическая экспрессия TER человека (hTR) в бластоцистах крупного рогатого скота вызывает увеличение длины теломер. В то же время коэкспрессия hTERT вместе с hTR не приводила к еще большему удлинению теломер [15], что также подтверждает критичность количества теломеразной РНК для активности теломеразы.

Недавно были секвенированы геном и транскриптом голого землекопа *Heterocephalus glaber* [16, 17]. Гольный землекоп имеет необычно большую для грызунов продолжительность жизни (более 28 вместо 1.5–7 лет у других грызунов), повышенную устойчивость к канцерогенезу и замедленное старение [18].

Сравнительное изучение генома *H. glaber* может способствовать выявлению причин удивительно долгой жизни этого животного. Уже найдены несколько генетических отличий, способных объяснить повышенный уровень репарации ДНК, более низкий уровень повреждений при окислительном стрессе и др. [5, 19]. Еще одной причиной большой продолжительности жизни голых землекопов может быть повышенная теломеразная активность в стволовых клетках или реактивация теломеразы под воздействием определенных импульсов. Мы сравнили структуру гена теломеразной РНК голого землекопа и его промоторного участка со структурами генов и промоторных участков теломеразных РНК других организмов в попытке найти характерные отличия, которые могут быть причиной увеличения экспрессии hgTER (*H. glaber* TER) и теломеразной активности в стволовых клетках.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сравнение нуклеотидных последовательностей теломеразных РНК

Поиск гена *hgTER* был проведен по всему геному *H. glaber*, полученному в ходе «шотган»-эксперимента и доступному в базе данных GenBank по ID: AFSB (GenBank: ANKG00000000.1) и ANKG (GenBank: AFSB00000000.1). Для построения выравнивания уже известных и хорошо изученных генов теломеразных РНК мы использовали алгоритм ClustalW. В выравнивание были включены следующие нуклеотидные последовательности: TER морской свинки *Cavia porcellus* (GenBank: AF221929.1), WGS-сборка генома *C. porcellus* (GenBank: AAKN00000000.2), *Chinchilla chinchilla* TER (GenBank: AF221937.1), WGS (GenBank: AGCD00000000.1), *Mus musculus* TER (GenBank: NR_001579.1), хромосома 3 (GenBank: NC_000069.6), *Rattus norvegicus* TER (GenBank: NR_001567.1), хромосома 2 (GenBank: NC_005101.3), TER человека (GenBank: NR_001566.1), хромосома 3 человека (GenBank: NC_000003.11), *Danio rerio* TER (GenBank: EF569636.1) и хромосома 25 (GenBank: CU651628.3).

Анализ выравнивания нуклеотидных последовательностей и влияния замен консервативных нуклеотидов был сделан вручную. Для анализа вторичной структуры использовали РНК *Suncus murinus* (GenBank: AF221921), *Geomys breviceps* (GenBank: AF221930), *Microtus ochrogaster* (GenBank: AF221909), *Mus spretus* (GenBank: AY058901), *Mus musculus* (GenBank: AY058900), *Dasyurus hallucatus* (GenBank: AF221919), *Bufo japonicus* (GenBank: AF221913) и *Typhlonectes natans* (GenBank: AF221910).

Сравнение промоторных областей генов теломеразных РНК

Поиск промоторных участков проведен с помощью базы данных JASPAR [20] с ограничением поиска по JASPAR CORE Vertebrate с порогом 99–100%. В дальнейшем анализе мы использовали ConSite с порогом 85–95% [21]. Относительные значения использовали в качестве нормализованных для численной оценки значимости совпадений [22]. Точечные исправления вносили при необходимости вручную. Визуализация множественного выравнивания также была исправлена вручную.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полный ген *hgTER* был найден на основе поиска локальных выравниваний BLAST в сборке *H. glaber* (запись WGS ANKG) и сравнения с множественным выравниванием теломеразных РНК млекопитаю-

щих [23]. Конечное выравнивание доступно по адресу 93.180.62.254/hgTERC/ESM_1.pdf.

Если исходить из филогенетических данных, то ближайшими родственниками *H. glaber* являются капибара, морская свинка, шиншилла и нутрия [18]. Последовательности TER определены только у шиншиллы (GenBank: AF221937.1) и морской свинки (GenBank: AF221929.1); именно эти последовательности и использовали в дальнейшем сравнении. Кроме того, использованы данные о вторичной структуре теломеразной РНК человека и промоторной области ее гена как наиболее изученной на данный момент.

Для анализа промоторного участка был выбран фрагмент из 500 нуклеотидов, расположенный перед предполагаемым стартом транскрипции. Выбор длины промоторного участка был обусловлен тем, что именно в этой области расположены основные регуляторные элементы hTR [24]. Поиск сайтов связывания факторов транскрипции в промоторной области гена *TER H. glaber* проводили с помощью веб-сервисов JASPAR [20] и ConSite [21]. Эти инструменты позволяют анализировать любые данные секвенирования, работать с большими позиционными весовыми матрицами и получать оптимальные результаты благодаря эффективной системе фильтрации.

Такой подход позволяет уменьшить число предсказываемых сайтов связывания факторов транскрипции в промоторной области *hTER* по сравнению с ранее заявленным [24]. В промоторных областях генов теломеразных РНК, выделенных из четырех разных видов, нами найдены регуляторные элементы (93.180.62.254/hgTERC/ESM_2.pdf). Полная карта промоторных участков доступна по адресу 93.180.62.254/hgTERC/ESM_3_old.pdf. В промоторном участке *hgTER* обнаружены ТАТА-блок вблизи старта транскрипции, сайт NF-Y с консервативным участком ССААТ, три сайта SP1, сайты ELK4 и SOX17.

Сайт связывания фактора транскрипции ELK4 ранее не был найден ни в одной из известных теломеразных РНК. Он расположен приблизительно за 170 нуклеотидов до точки начала транскрипции TER. Этот сайт найден нами в промоторных участках всех проанализированных последовательностей; значение вероятностей (p) вычислено с помощью MAST. У голого землекопа абсолютное значение составило 14.059 (относительное значение 0.9999, $p = 3.3 \times 10^{-6}$), у морской свинки – 11.056 (0.9034, 4.1×10^{-5}), шиншиллы – 12.053 (0.9311, 2.2×10^{-5}), человека – 10.398 (0.9396, 5.5×10^{-5}), что означает очень высокую вероятность (> 90%) связывания TER фактора ELK4 с промоторным участком, по крайней мере, согласно данным биоинформатики.

В процессе поиска мы обнаружили, что матрица сайта связывания ELK4 [25], представленная в базе JASPAR, устарела [25–27] и приводит к ложноположительным результатам при анализе большинства белков ETS, за исключением семейств I и II [28]. Поскольку мы работаем с очень небольшой выборкой последовательностей, а разница между новой и старой матрицей в этом случае нивелируется, мы использовали старую матрицу PWM.

Множественное выравнивание показало, что теломеразная РНК всех четырех видов – человека, морской свинки, голого землекопа и шиншиллы, содержит участок связывания ETS. В этих сайтах обнаружены переменные нуклеотиды в положениях 1, 8 и 9 PWM, что соответствует уже известным вариантам сайтов ETS [26, 27, 29]. Таким образом, мы полагаем, что найденный сайт является регуляторным элементом, расположенным в промоторной области *hgTER*.

Участок взаимодействия с SOX17 обнаружен только в промоторной области *hgTER*, приблизительно за 430 нуклеотидов до сайта старта транскрипции. Присутствие этого сайта только в промоторе *hgTER*, но не других эволюционно близких организмов, может быть принципиальным отличием между этими видами. Белок SOX17 содержит HMG-бокс (Pfam-домен High Mobility Group box), ответственный за взаимодействие со структурами ДНК, не относящимися к В-типу, в том числе с изогнутой или расплетенной ДНК [30]. Этот домен взаимодействует с характерным мотивом ДНК, практически идентичным для всех белков семейства HMG-бокс [31, 32], однако SOX17 [33, 34] является исключением из этого правила. SOX17 содержит домен Sox_C_TAD (Pfam: PF12067), и его сайт связывания сильно отличается от канонического – ААСААТ [32, 35].

Основываясь на сходстве архитектуры большинства теломеразных РНК, мы предположили, что и в *hgTER* есть известные элементы структуры [23]. При дальнейшем анализе *hgTER* мы обращали внимание, в первую очередь, на отличия в функционально важных элементах вторичной структуры теломеразной РНК.

Сравнение *hgTER* с теломеразными РНК ближайших «родственников» голого землекопа (морская свинка и шиншилла) и РНК модельных организмов (крыса, мышь, человек) выявило несколько отличий, большинство из которых не были уникальными для TER *H. glaber* и не затрагивали функциональные элементы. Однако две нуклеотидные замены находились в функционально важном участке *hgTER* (рис. 1А, Б).

Первая замена А → G обнаружена в первой петле псевдоузла CR2-p3 в положении, соответствующем 111 нуклеотиду в *hTER*, она приводит к образованию

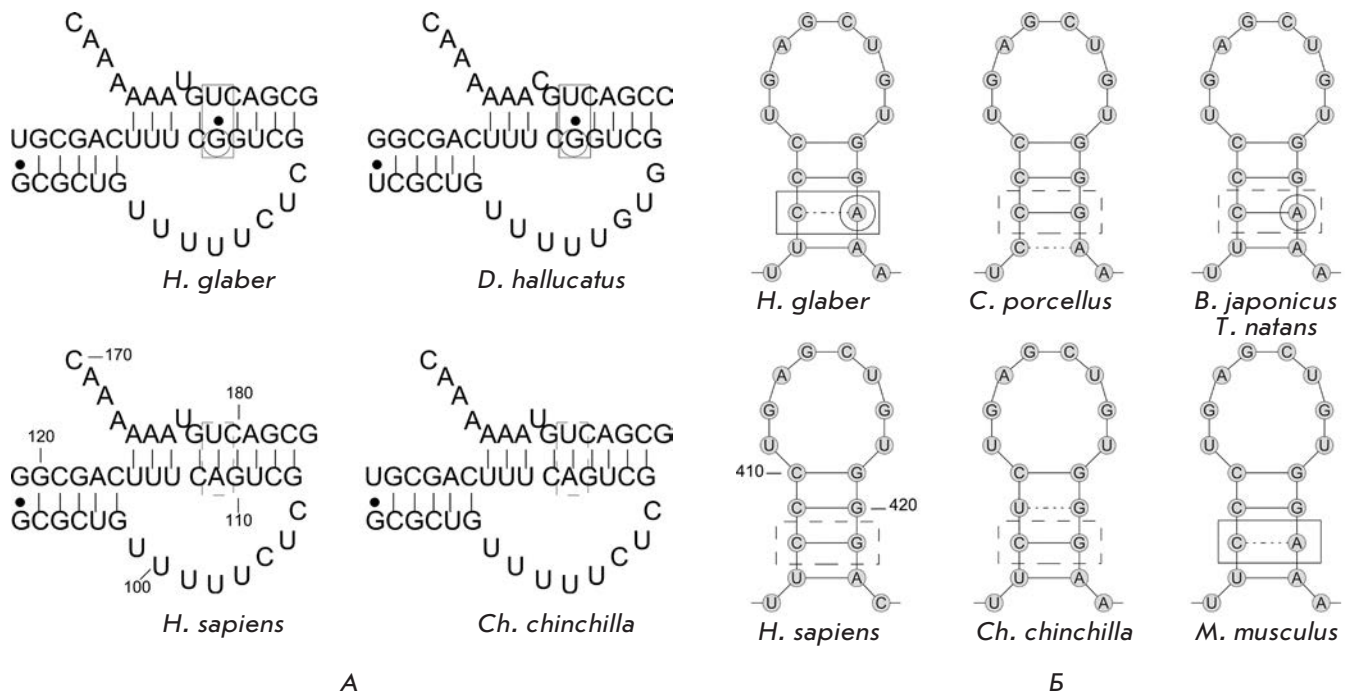


Рис. 1. Участки CR2-p3 и CR7-p8b теломеразной РНК различных видов. Отмечены нуклеотидные замены. Неканоническое спаривание оснований показано пунктирной линией, замены – кружком; Уотсон-Криковские пары – сплошной линией. А – участок CR2-p3 TER голого землекопа, северной сумчатой куницы, человека, шиншиллы. Б – участок CR7-p8b TER голого землекопа, морской свинки, японской жабы, широкоголовой червяги, человека, шиншиллы и мыши

неканонической пары G–U в псевдоузле. В большинстве теломеразных РНК в этом месте образуется каноническая пара. Более того, в теломеразных РНК других организмов, также содержащих замену A → G в соответствующем положении, обнаружена комплементарная замена U → C (положение 179 по hTER), восстанавливающая каноническую пару оснований в этом месте (например, TER *G. breviceps* и *M. ochrogaster*) [23]. Пара G–U найдена в TER только голого землекопа, северной сумчатой куницы и бурой землеройки [23].

Вторая интересная замена, найденная нами, это G → A в стебле шпильки CR7-p8b, соответствующая позиции 421 в теломеразной РНК человека. Замена G на A приводит к образованию неканонической пары C–A на конце стебля p8b, в то время как у большинства теломеразных РНК в этом положении находится каноническая пара. У амфибий (жаба и червяга) замена G421 → A сопровождается восстановлением Уотсон-Криковской пары за счет замены C → U в положении 408 [23]. У близких родственников голого землекопа, таких, как шиншилла, морская свинка, мышь, найдены другие нарушения двойной спирали в p8b [23], однако замена в положении 421 теломеразной РНК уникальна для *H. glaber*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Теломеразная РНК – ключевой компонент системы поддержания длины теломер. Повышение экспрессии теломеразной РНК, а следовательно, теломеразной активности в стволовых клетках и различных тканях на разных стадиях развития организма определяет повышение пролиферативного потенциала этих клеток за счет удлинения теломер. Сравнение нуклеотидной последовательности гена теломеразной РНК *H. glaber* и его промоторной области и генов других видов выявило вариации как в промоторном участке, так и в структуре теломеразной РНК.

При анализе 500 нуклеотидов, предшествующих началу транскрипции *hgTER*, обнаружены как уже известные регуляторные элементы, так и несколько новых: сайт ETS, представленный в *TER* четырех рассмотренных модельных организмов, и сайт SOX17, найденный только у *H. glaber* (рис. 2). Все общие элементы находятся в участке размером ~270 нуклеотидов, что согласуется с результатами анализа и защиты регуляторного участка *TER* человека от разрезания ДНКазой I [36]. Эта область содержит ТАТА-блок вблизи старта транскрипции, сайт NF-Υ с консервативным участком ССААТ, сайты SP1 и впервые обнаруженный сайт ETS. В hTER че-

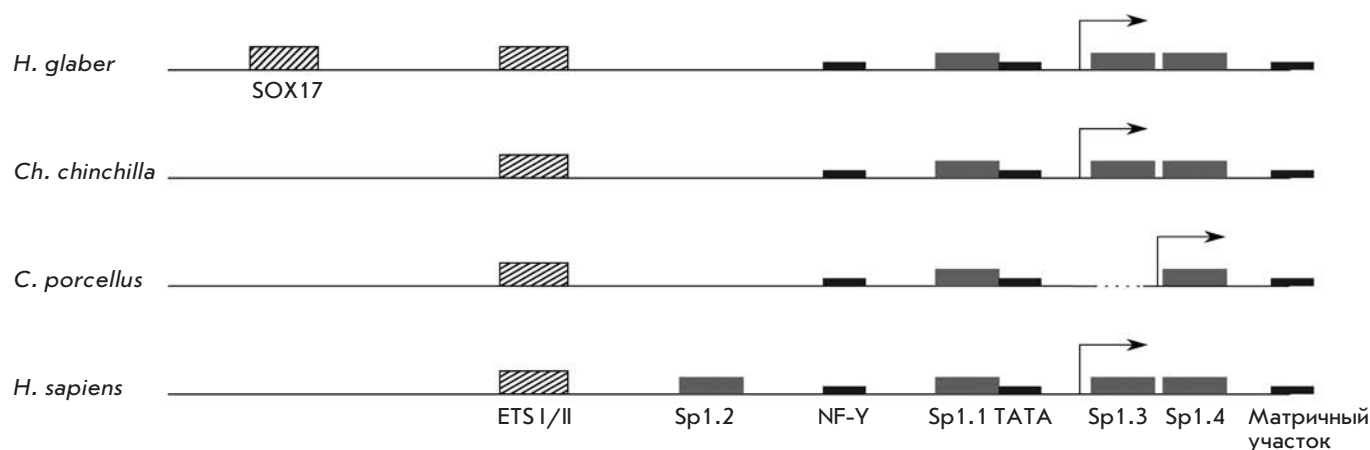


Рис. 2. Схема аннотации промоторной области гена теломеразной РНК человека, морской свинки, голого землекопа и шиншиллы. Известные элементы промотора показаны серыми прямоугольниками, предполагаемые элементы, предсказанные в данном исследовании, — заштрихованными прямоугольниками

ловека в этой области ранее были выявлены четыре Sp1-сайта (Sp1.1, Sp1.2, Sp1.3 и Sp1.4). Сравнение TER *H. glaber* и близкородственных видов говорит о том, что у отдельных видов могут отсутствовать один или несколько таких сайтов. Например, Sp1.2-сайта нет в TER всех грызунов, у морской свинки отсутствует и Sp1.3-сайт. С промоторным участком в гене *hTER* могут связываться два фактора транскрипции – Sp1 и Sp3 – Sp1 стимулирует экспрессию, а Sp3 вызывает ее дозозависимую репрессию [36]. Предполагается, что в гене *TER* человека сайты, расположенные вблизи участка ССААТ, связываются с фактором NF-Y независимо от того, с какой стороны они находятся, и участвуют в передаче как положительных, так и отрицательных регуляторных сигналов [37]. У *H. glaber* эту роль может выполнять сайт Sp1.1. В зависимости от того, с какими белками взаимодействуют факторы транскрипции Sp1.3 и Sp1.4, их сайты связывания, расположенные вблизи старта транскрипции, также могут действовать как положительные или отрицательные регуляторы транскрипции [38]. Предполагается, что важную роль в выборе фактора, с которым свяжется конкретный сайт – Sp1 или Sp3, которые по-разному влияют на уровень транскрипции *TER*, играет окружение этого сайта. Так, отсутствие сайта Sp1.2 у грызунов может приводить к отличиям в тонкой регуляции транскрипции *TER* белками Sp и делать эту регуляцию более чувствительной к окружению оставшихся Sp-сайтов. У *H. glaber* это может положительно влиять на эффективность транскрипции.

Новый обнаруженный нами участок связывания ELK4 расположен в области, еще на 272 нуклеотида отстоящей от начала транскрипции. ELK4 при-

надлежит к семейству ETS-факторов транскрипции [29]. Хотя выявленный нами участок ДНК *H. glaber* полностью соответствует сайту связывания ELK4, другие члены семейства ETS также могут с ним взаимодействовать [28]. Кроме того, фактор ELK4 служит мишенью каскада, активируемого рецептором андрогенов (androgen receptor activating cascade). Блокада сигнального пути андрогенов, наблюдаемая при раке предстательной железы, приводит к снижению теломеразной активности, что косвенно подтверждает участие ELK4 в регуляции транскрипции *TER* [25].

Участок связывания SOX17 найден только в гене *TER H. glaber*. Он расположен примерно в 430 нуклеотидах до старта транскрипции, т.е. вне области длиной 272 нуклеотида, важной для транскрипции *hTER*. SOX17 входит в семейство SOX HMG-подобных белков. Последовательность ААСААТ, с которой связывается SOX17, идентична участку связывания других членов семейства SOX, и взаимодействие конкретного белка определяется контекстом около стандартного сайта. SOX17 (SRV-box 17) – это фактор транскрипции, вовлеченный в регуляцию нескольких процессов [39, 40], включая образование энтодермы, развитие сосудистой системы и поддержание кроветворных стволовых клеток зародыша.

Экспрессия *Sox17* в гемопоэзе ограничена зародышевыми гемопоэтическими стволовыми клетками (HSCs) [41] и влияет на способность взрослых клеток-предшественников к самообновлению [42]. Другие белки семейства SOX участвуют в регуляции различных клеточных процессов. Недостаток данных не позволяет высказать предположение о том, каким образом наличие сайта связывания SOX17 влияет на уровень теломеразной РНК, однако, по-видимому,

у *H. glaber* появляется дополнительная возможность увеличения теломеразной активности, особенно в зародышевых стволовых клетках. Это согласуется с полученными ранее результатами, показавшими, что у таких долгожителей, как голый землекоп и серая белка, теломеразная активность выше, чем у мышей [43].

Активность теломеразы зависит не только от уровня транскрипции компонентов теломеразного комплекса, но и от множества других процессов, таких, как созревание ТЕР, транспорт и сборка теломеразы, взаимодействие между ТЕР и ТЕРТ и т.д. Мутации в теломеразной РНК могут влиять на эти процессы.

Мы нашли две редких нуклеотидных замены в функционально важных участках ТЕР: A111 → G и G421 → A. Замена A111 → G расположена в псевдоузле P2b-p3. (рис. 1А), высококонсервативном элементе теломеразной РНК [23]. Эффект именно этой мутации на теломеразную активность не установлен, однако известные мутации, дестабилизирующие псевдоузел, сильно влияют на теломеразную активность и ассоциированы с такими заболеваниями, как апластическая анемия, миелодисплазия и лейкоз [44]. Более того, мутации в псевдоузле снижают теломеразную активность [45] и приводят к развитию врожденного дискератоза [46]. У других животных замена A111 → G сопряжена с компенсирующей заменой U179 → C, восстанавливающей каноническую пару нуклеотидов. Пара G-U, образующаяся при замене A → G в ТЕР *H. glaber*, вызывает очень незначительное нарушение спирали РНК, в отличие от остальных неканонических пар [47]. Такие же нуклеотиды в этом положении найдены только у северной сумчатой куницы и бурой землеройки. Продолжительность жизни у северной сумчатой куницы примерно 7 лет, а у землеройки – около 3 [48]. Таким образом, явной взаимосвязи между наличием этой пары в псевдоузле и продолжительностью жизни животного не наблюдается.

Замена G → A в положении 421 ТЕР приводит к образованию неканонической пары C-A в шпильке p8b. У большинства млекопитающих в этом положении ТЕР находятся канонические пары. Более того, замена C → G в паре C-G (положения 408–421) ТЕР человека приводит к врожденному дискератозу [46]. У других грызунов встречаются замены, нарушающие шпильку p8b. Замена G → A в hgTER относится к тому же классу, однако является уникальной для голого землекопа. p8b входит в состав домена CR7-p8b (H/ACA), необходимого для процессинга 3'-конца теломеразной РНК человека, ее локализации и стабильности [49]. CR7 содержит консервативный элемент, необходимый для локализации РНК в тельцах Кахала (CAB box) [50]. С этим участком связывается белок TCAB1 человека [51] и транспортирует РНК в тельца Кахала. Нокаун TCAB1 нарушает ассоциацию теломеразы с теломерами и приводит к их укорочению [52]. В случае hgTER неканоническая пара C-A в p8b может улучшать взаимодействие с TCAB1, облегчая транспорт теломеразы и способствуя эффективной элонгации теломер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение hgTER и других теломеразных РНК предполагает, что обнаруженные особенности как структуры hgTER, так и промоторной области ее гена могут способствовать повышению уровня экспрессии теломеразной РНК в стволовых клетках и, как следствие, увеличению продолжительности жизни голого землекопа. Мы надеемся, что найденные нами особенности hgTER и промоторной области ее гена помогут изучению этих процессов *in vivo*. ●

Работа поддержана Министерством образования и науки РФ (грант № 8297), РФФИ (гранты № 11-04-01310-а и 14-04-01092-а), программой развития Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (ПНР 5.13).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rando T.A. // Nature. 2006. V. 441. P. 1080–1086. doi:10.1038/nature04958
2. van Zant G., Liang Y. // Exp. Hematol. 2003. V. 31. № 8. P. 659–672. doi: 10.1016/S0301-472X(03)00088-2
3. Rossi D.J., Bryder D., Weissman I.L. // Exp. Gerontol. 2007. V. 42. P. 385–390. doi: 10.1016/j.exger.2006.11.019
4. Tümpel S., Rudolph K.L. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2012. № 1266. P. 28–39. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06547.x
5. Blasco M.A. // Nat. Chem. Biol. 2007. № 3. P. 640–649. doi:10.1038/nchembio.2007.38
6. Nicholls C., Li H., Wang J.Q., Liu J.P. // Protein Cell. 2011. № 2. P. 726–738. doi: 10.1007/s13238-011-1093-3
7. Jaskelioff M., Muller F.L., Paik J.H., Thomas E., Jiang S., Adams A.C., Sahin E., Kost-Alimova M., Protopopov A., Cadiñanos J., et al. // Nature. 2011. № 469. P. 102–106. doi: 10.1038/nature09603
8. Bernardes de Jesus B., Vera E., Schneeberger K., Tejera A.M., Ayuso E., Bosch F., Blasco M.A. // EMBO Mol. Med. 2012. № 4. P. 691–704. doi: 10.1002/emmm.201200245
9. Collins K. // Curr. Opin. Chem. Biol. 2011. № 15. P. 643–648. doi: 10.1016/j.cbpa.2011.07.011
10. Kelleher C., Teixeira M.T., Forstemann K., Lingner J. // Trends Biochem. Sci. 2002. № 27. P. 572–579. doi: 10.1016/S0968-0004(02)02206-5
11. Chiodi I., Mondello C. // Front. Oncol. 2012. № 2. P. 133. doi: 10.3389/fonc.2012.00133
12. Hiyama E., Hiyama K., Yokoyama T., Shay W.J. // Neoplasia. 2001. № 3. P. 17–26.
13. Smekalova E.M., Shubernetskaya O.S., Zvereva

- M.I., Gromenko E.V., Rubtsova M.P., Dontsova O.A. // *Biochemistry (Moscow)*. 2012. № 77. P. 1120–1128. doi: 10.1134/S0006297912100045
14. Chiang Y.J., Hemann M.T., Hathcock K.S., Tessarollo L., Feigenbaum L., Hahn W.C., Hodes R.J. // *Mol. Cell. Biol.* 2004. № 24. P. 7024–7031. doi:10.1128/MCB.24.16.7024-7031.2004
15. Garrels W., Kues W.B., Herrmann D., Holler S., Baulain U., Niemann H. // *Biol. Reprod.* 2012. № 87. P. 95. doi: 10.1095/biolreprod.112.100198
16. Kim E.B., Fang X., Fushan A.A., Huang Z., Lobanov A.V., Han L., Marino S.M., Sun X., Turanov A.A., Yang P., et al. // *Nature*. 2011. № 479. P. 223–227. doi: 10.1038/nature10533
17. Yu C., Li Y., Holmes A., Szafranski K., Faulkes C.G., Coen C.W., Buffenstein R., Platzer M., de Magalhães J.P., Church G.M. // *PLoS One*. 2011. № 6. e26729. doi: 10.1371/journal.pone.0026729
18. Gorbunova V., Bozzella M.J., Seluanov A. // *Age (Dordr.)*. 2008. № 30. P. 111–119. doi: 10.1007/s11357-008-9053-4
19. Liang S., Mele J., Wu Y., Buffenstein R. // *Aging Cell*. 2010. № 9. P. 626–635. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00588.x
20. Sandelin A., Alkema W., Engström P., Wasserman W.W., Lenhard B. // *Nucl. Acids Res.* 2004. № 32. D91–D94. doi: 10.1093/nar/gkh012
21. Sandelin A., Wasserman W.W., Lenhard B. // *Nucl. Acids Res.* 2004. № 32. P. 249–252. doi: 10.1093/nar/gkh372
22. Wasserman W.W., Sandelin A. // *Nat. Rev. Genet.* 2004. № 5. P. 276–287. doi:10.1038/nrg1315
23. Chen J.L., Blasco M.A., Greider C.W. // *Cell*. 2000. № 100. P. 503–514. dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80687-X
24. Zhao J.Q., Hoare S.F., McFarlane R., Muir S., Parkinson E.K., Black D.M., Keith W.N. // *Oncogene*. 1998. № 16. P. 1345–1350.
25. Makkonen H., Jääskeläinen T., Pitkänen-Arsiola T., Rytinki M., Waltering K.K., Mättö M., Visakorpi T., Palmimo J.J. // *Oncogene*. 2008. № 27. P. 4865–4876. doi: 10.1038/onc.2008.125
26. Shore P., Sharrocks A.D. // *Nucl. Acids Res.* 1995. № 23. P. 4698–4706. doi: 10.1093/nar/23.22.4698
27. Mo Y., Vaessen B., Johnston K., Marmorstein R. // *Mol. Cell*. 1998. № 2. P. 201–212. doi: 10.1016/S1097-2765(00)80130-6
28. Wei G.H., Badis G., Berger M.F., Kivioja T., Palin K., Enge M., Bonke M., Jolma A., Varjosalo M., Gehrke A.R., et al. // *EMBO J*. 2010. № 29. P. 2147–2160. doi: 10.1038/emboj.2010.106
29. Sharrocks A.D., Brown A.L., Ling Y., Yates P.R. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1998. № 29. P. 1371–1387. doi: 10.1016/S1357-2725(97)00086-1
30. Stros M., Launholt D., Grasser K.D. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2007. № 64. P. 2590–2606. doi: 10.1007/s00018-007-7162-3
31. Denny P., Swift S., Connor F., Ashworth A. // *EMBO J*. 1992. № 11. P. 3705–3712.
32. Laudet V., Stehelin D., Clevers H. // *Nucl. Acids Res.* 1993. № 21. P. 2493–2501. doi: 10.1093/nar/21.10.2493
33. Dunn T.L., Mynett-Johnson L., Wright E.M., Hosking B.M. // *Gene*. 1995. № 161. P. 223–225. doi: 10.1016/0378-1119(95)00280-J
34. Kanai Y., Kanai-Azuma M., Noce T., Saido T.C. // *J. Cell. Biol.* 1996. № 133. P. 667–681. doi: 10.1083/jcb.133.3.667
35. Mertin S., McDowall S.G., Harley V.R. // *Nucl. Acids Res.* 1999. № 27. P. 1359–1364.
36. Zhao J.Q., Glasspool R.M., Hoare S.F., Bilsland A., Szatmari I., Keith W.N. // *Neoplasia*. 2000. № 2. P. 531–539. doi: 10.1038/sj.neo.7900114
37. Zhao J., Bilsland A., Hoare S.F., Keith W.N. // *FEBS Lett.* 2003. № 536. P. 111–119. doi: 10.1016/S0014-5793(03)00038-3
38. Li L., Davie J.R. // *Ann. Anat.* 2010. № 192. P. 275–283. doi: 10.1016/j.aanat.2010.07.010
39. Séguin C.A., Draper J.S., Nagy A., Rossant J. // *J. Cell. Stem Cell*. 2008. № 3. P. 182–195. doi: 10.1016/j.stem.2008.06.018
40. Patterson E.S., Addis R.C., Shablott M.J., Gearhart J.D. // *Physiol. Genomics*. 2008. № 34. P. 277–284. doi: 10.1152/physiolgenomics.90236.2008
41. Kim I., Saunders T.L., Morrison S.J. // *Cell*. 2007. № 130. P. 470–483. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.011
42. He S., Kim I., Lim M.S., Morrison S.J. // *Genes Dev.* 2011. № 25. P. 1613–1627. doi: 10.1101/gad.2052911
43. Seluanov A., Chen Z., Hine C., Sasahara T.H. // *Aging Cell*. 2007. № 6. P. 45–52. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00262.x
44. Vulliamy T., Marrone A., Dokal I., Mason P.J. // *Lancet*. 2002. № 359. P. 2168–2170. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09087-6
45. Chen J.L., Greider C.W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. № 102. P. 8080–8085. doi: 10.1073/pnas.0502259102
46. Vulliamy T., Marrone A., Goldman F., Dearlove A., Bessler M., Mason P.J., Dokal I. // *Nature*. 2001. № 413. P. 432–435. doi:10.1038/35096585
47. Leontis N.B., Westhof E. // *RNA*. 1998. № 4. P. 1134–1153. doi: 10.1017/S1355838298980566
48. de Magalhães J.P., Costa J. // *J. Evol. Biol.* 2009. № 22. P. 1770–1774. doi: 10.1111/j.1420-9101.2009.01783.x
49. Theimer C.A., Jády B.E., Chim N., Richard P., Breece K.E., Kiss T., Feigon J. // *J. Mol. Cell*. 2007. № 27. P. 869–881. doi: 10.1016/j.molcel.2007.07.017
50. Jády B.E., Bertrand E., Kiss T. // *J. Cell Biol.* 2004. № 164. P. 647–652. doi: 10.1083/jcb.200310138
51. Tycowski K.T., Shu M.D., Kukoyi A., Steitz J.A. // *Mol. Cell*. 2009. № 34. P. 47–57. doi: 10.1016/j.molcel.2009.02.020
52. Venteicher A.S., Abreu E.B., Meng Z., McCann K.E., Terns R.M., Veenstra T.D., Terns M.P. // *Artandi SE Sci.* 2009. № 323. P. 644–648. doi: 10.1126/science.1165357