

ПРИРОДА И ФУНКЦИИ ТЕЛОМЕРНЫХ ТРАНСКРИПТОВ

Обзор

© 2019 М.Ю. Кордюкова, А.И. Калмыкова*

Институт молекулярной генетики Российской академии наук,
123182 Москва, Россия; электронная почта: allakalm@img.ras.ru

Поступила в редакцию 18.09.18

После доработки 01.10.18

Принята к публикации 01.10.18

Теломера представляет собой сложную и динамичную структуру, функции и состав которой меняются в процессе клеточного цикла и развития. Одним из важных компонентов теломер являются теломерные транскрипты. Регуляция транскрипции и уровень содержания в клетке теломерных РНК тесно связаны с контролем длины теломер, формированием теломерного хроматина, с репликацией теломер и регуляцией транскрипции нетеломерных генов. Эти свойства указывают на важную регуляторную роль теломерных РНК как в защите теломер, так и в передаче сигнала о состоянии теломер клеточным генам. Исследование теломерного транскрипта в раннем развитии у *Drosophila* выявило новый уровень регуляции генетической стабильности с участием теломерных РНК. Благодаря своей способности взаимодействовать со многими белками и менять локализацию, теломерные транскрипты являются важными участниками теломерного сигналинга, механизмы которого предстоит понять на уровне целого организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: теломера, теломерные РНК, TERRA, хроматин, ретротранспозон *HeT-A*, развитие, оогенез, *Drosophila*.

DOI: 10.1134/S0320972519020040

Исследования теломер привлекают внимание многих ученых в попытке понять их роль в стабильности генома, опухолевом перерождении клетки, старении. Теломеры представляют собой нуклеопротеиновые структуры, расположенные на концах линейных эукариотических хромосом и защищающие их от деградации, слияния и активности системы репарации ДНК. Теломеры состоят из повторов ДНК, комплекса белков и теломерных транскриптов. Теломерная ДНК большинства эукариот представляет собой G-богатые повторы ДНК, которые синтезируются ферментом теломеразой. Выступающий 3'-конец теломеры внедряется в гомологичный двухцепочечный участок, формируя теломерную *t*-петлю, что предотвращает распознавание конца хромосомы системой репарации ДНК. С теломерной ДНК взаимодействует белковый комплекс шелтерин. С двухцепочечной ДНК теломерных повторов связаны белки TRF1 (telomere repeat factor 1) и TRF2, а белок POT1 (protection of telomeres 1) стабилизирует одноцепочечный выступающий конец ДНК. Шелтерин способствует формированию и стабилизации *t*-петли, таким образом, регулируя действие теломеразы и защищая хромосомные концы от деградации и слияния [1].

Теломерный хроматин обладает свойствами гетерохроматина и обогащен белком HP1 (heterochromatin protein 1) и гистоновыми метками H3K9me3 и H4K20me3 [2, 3]. Субтеломерная ДНК у млекопитающих метилируется с помощью ДНК метилтрансфераз DNMT1, DNMT3a и DNMT3b [4]. Гены, помещенные в непосредственной близости от теломер, подвергаются транскрипционному сайленсингу. Это явление было обнаружено у разных видов независимо от состава теломерной и субтеломерной ДНК и названо TPE (telomere position effect) [5–8]. Несмотря на это, было обнаружено, что теломеры транскрибируются РНК-полимеразой II с образованием длинных некодирующих РНК, TERRA (telomeric repeat-containing RNA), размер которых варьирует от 0,2 до 10 т.н. у человека и мыши [9, 10]. Активные исследования теломерных РНК были начаты после обнаружения TERRA в клетках человека [9], хотя теломерные транскрипты у птиц и плодовой мушки *Drosophila* описаны в более ранних работах [11, 12]. Основными объектами, на которых изучают свойства TERRA, являются опухолевые клетки человека и дрожжи. За десять лет активных исследований стало понятно, что теломерные транскрипты являются важной структурно-функциональной частью сложного теломерного комплекса [13, 14]. Далее будут рассмотрены особенности биогенеза TERRA,

* Адресат для корреспонденции.

теломерные и нетеломерные функции этих транскриптов, а также роль TERRA в механизме сигналинга при дисфункции теломер. Транскрипты теломерных ретротранспозонов *Drosophila* не принято называть термином TERRA. Однако исследования биогенеза и функций этих теломерных РНК указывают на то, что они являются функциональными аналогами TERRA и играют важную роль в процессе развития.

ПРИРОДА ТЕЛОМЕРНЫХ ТРАНСКРИПТОВ

Транскрипция TERRA у человека начинается в субтеломерных участках и продолжается в область теломерных повторов; матрицей служит С-богатая цепь ДНК, а сами транскрипты состоят из повторов UUAGGG. Для *Schizosaccharomyces pombe* были описаны также антисмысловые теломерные транскрипты ARIA и комплементарные субтеломерные транскрипты ARRET и α ARRET [15]. Всего 10% TERRA у человека и *S. pombe* полиаденилированы на 3'-конце, в то время как у *Saccharomyces cerevisiae* все молекулы TERRA полиаденилированы. 5'-концы TERRA у человека и *S. cerevisiae* содержат «кэп» (7-метилгуанозин) [14]. Полиаденилирование TERRA влияет на ее стабильность и ассоциацию с хроматином: polyA⁻TERRA⁻ ассоциирована с хроматином, а фракция polyA⁺ TERRA находится в нуклеоплазме и более стабильна [9, 10, 16, 17]. Скорее всего, пост-транскрипционные изменения TERRA влияют на ее функциональный статус.

В начале исследований считали, что теломеры всех хромосом транскрибируют TERRA [9]. Однако затем было показано, что TERRA в некоторых опухолевых клетках человека в основном образуется в локусах хромосом 20 q и X p и взаимодействует *in trans* с теломерами других хромосом [18]. У мыши транскрибируются преимущественно субтеломерные области хромосом 9 и 18 [19].

Содержание TERRA в клетке регулируется как на транскрипционном, так и на пост-транскрипционном уровнях. Промоторы TERRA у человека находятся в субтеломерной области и состоят из tandemных повторов CpG, а их активность регулируется ДНК метилтрансферазами DNMT1 и DNMT3b [20]. Рядом с промоторами TERRA были обнаружены сайты связывания мультифункционального ДНК-связывающего белка CTCF, который служит активатором транскрипции TERRA [21]. Экспрессия TERRA негативно регулируется гистоновой метилтрансферазой SUV39H1 и белком HP1, узнающим гистоновую метку H3K9me3 [22]. Предполагается,

что существует механизм обратной связи между накоплением TERRA при удлинении теломер и уровнем транскрипции TERRA. Механизмом такой саморегуляции, возможно, служит способность TERRA привлекать метилтрансферазу SUV39H1 к теломере [22].

Экспрессия TERRA меняется в процессе клеточного цикла. У человека TERRA активно экспрессируется на стадии G1 и репрессирована в S-фазе [17]. Уровень TERRA также регулируется в процессе развития и обратно пропорционален активности теломеразы при дифференцировке стволовых клеток [10]. У *S. cerevisiae* транскрипция TERRA негативно регулируется белками, связывающимися с теломерами, а сами транскрипты TERRA активно разрушаются 5'-3'-экзонуклеазой Rat1 [16, 23].

Значительная часть TERRA остается связанной с теломерами после транскрипции, причем теломерная локализация присуща неполиаденированной фракции TERRA [9, 10]. Избыток TERRA на теломерах удаляется с участием комплекса NMD (nonsense mediated RNA decay) [9]. Хроматиновая фракция TERRA выполняет структурную роль в формировании теломерного гетерохроматина, взаимодействуя с теломерными белками, такими как TRF1 и TRF2, HP1, субъединицами пререпликационного комплекса ORC (origin recognition complex), компонентами системы репарации ДНК [24]. TERRA также привлекает на теломеры PRC2 (polycomb repressive complex 2), который осуществляет метилирование H3K27 [25, 26], и метилтрансферазу SUV39H1, которая ответственна за метилирование H3K9 [22, 27]. Установление этих гистоновых меток, в свою очередь, необходимо для гетерохроматинизации теломер [25]. Эти данные показывают, что TERRA является важным компонентом и регулятором теломерного хроматина.

Уменьшение содержания TERRA приводит к формированию γ H2AX-фокусов в теломерах, что свидетельствует о повреждении ДНК. Наблюдаются также дефекты кэпирования теломер и теломерные сшивки [18, 28, 29]. Таким образом, TERRA необходима для поддержания целостности теломер.

TERRA способна образовывать РНК-ДНК гибридные структуры в теломерах или R-петли. Теломерные R-петли являются медиаторами рекомбинации и, таким образом, участвуют в механизме альтернативного удлинения теломер ALT (alternative lengthening of telomeres). Показано, что уровень экспрессии TERRA коррелирует с содержанием R-петель и уровнем рекомбинации в теломерах [30, 31]. Однако избыточное образование таких структур строго регулируется,

так как R-петли могут нарушать репликацию и целостность теломеры, приводя к двуцепочечным разрывам. Таким образом, образование R-петель в теломерах с участием TERRA позволяет запустить процесс ALT. ALT характерен для многих опухолевых клеток, в которых инактивирована теломераза. Повышенный уровень TERRA в таких опухолях подтверждает участие теломерных РНК в механизме ALT [32].

Итак, TERRA играет важнейшую структурную роль в теломере, участвуя в сборке и поддержании теломерного хроматина. Однако недавние исследования показали, что TERRA связывается не только с теломерами, но и с нетеломерным хроматином.

НЕТЕЛОМЕРНЫЕ ФУНКЦИИ TERRA

В эмбриональных стволовых клетках мыши были обнаружены множественные сайты локализации TERRA в нетеломерном хроматине, преимущественно в некодирующих последовательностях ДНК, межгенных последовательностях, интронах и псевдоаутосомных участках половых хромосом [28]. Было показано, что TERRA может оказывать как активирующее, так и ингибирующее влияние на экспрессию ряда генов. Нокдаун TERRA приводил к понижению экспрессии субтеломерных и некоторых внутрихромосомных генов, преимущественно ассоциированных с TOR-сигнальной системой и регуляцией транскрипции. Показано, что TERRA РНК связывается с промоторами и сайтами терминации транскрипции этих генов. Также было показано увеличение экспрессии ряда внутрихромосомных генов при нокдауне TERRA, преимущественно связанных с развитием сердца и кэпированием теломер [28].

Изучение белков-партнеров TERRA позволило приблизиться к пониманию хроматиновой нетеломерной роли TERRA. Среди партнеров TERRA были обнаружены факторы транскрипции и ремоделирования хроматина [28, 33]. Один из них – РНК-хеликаза ATRX – фактор ремоделирования хроматина, который влияет на экспрессию ряда генов. Было показано, что сайты связывания с хроматином TERRA и белка ATRX совпадают, при этом TERRA оказывает активирующее влияние на транскрипцию генов, которые супрессирует ATRX. Таким образом, TERRA является функциональным антагонистом фактора ATRX [28]. TERRA также взаимодействует с различными типами гетерогенных ядерных рибонуклеопротеинов (hnRNP), которые, в свою очередь, также участвуют в ремоде-

лировании хроматина и регуляции транскрипции [28, 34].

Таким образом, TERRA может выполнять не только функции, связанные с поддержанием теломер, но и участвовать в регуляции экспрессии различных генов.

TERRA И РЕПЛИКАЦИЯ ТЕЛОМЕРНОЙ ДНК

После репликации теломерной ДНК должно произойти координированное замещение репликативных белковых комплексов на белки шелтерина, что позволяет избежать активации системы репарации на концах хромосом. На основании данных, полученных *in vitro* [35], и на том факте, что содержание TERRA варьирует в течение клеточного цикла [17, 35], была предложена элегантная модель этого процесса с участием TERRA. POT1 – белок шелтерина, связывающийся с одноцепочечной теломерной ДНК, – является антагонистом белка RPA (replication protein A), который связывается с одноцепочечной ДНК при репликации. Было показано, что белок hnRNPA1 вытесняет RPA с одноцепочечной ДНК, но не способен вытеснять POT1. TERRA, в свою очередь, способна связывать hnRNPA1, ингибируя его RPA-вытесняющую активность на время репликации. Уровень TERRA высок в начале S-фазы, что ингибирует hnRNPA1, при этом RPA связан с ДНК. Содержание TERRA уменьшается в поздней S-фазе, при этом hnRNPA1 высвобождается и вытесняет RPA, затем уровень TERRA опять повышается, TERRA связывает hnRNPA1, что позволяет POT1 взаимодействовать с одноцепочечной теломерной ДНК. Предполагается, что TERRA, регулируя активность белков, связывающихся с одноцепочечной теломерной ДНК, инициирует кэпирование теломер после репликации ДНК [35]. Кроме того, TERRA напрямую взаимодействует с компонентами пререпликационного комплекса ORC в клетках человека и мыши [24, 28]. Также было показано, что индукция транскрипции TERRA, обусловленная субтеломерным связыванием CTCF, необходима для корректной репликации теломер и хромосомной стабильности [36]. Таким образом, транскрипция теломерных повторов и сами теломерные РНК обеспечивают стабильную репликацию теломерной ДНК.

TERRA И ТЕЛОМЕРАЗА

TERRA может также выступать в качестве регулятора активности теломеразы, хотя функциональная значимость этого пути *in vivo* пока

недостаточно ясна. TERRA является ингибитором активности теломеразы *in vitro* [37, 38]. Одним из механизмов может быть блокирование матричной активности РНК-компонента теломеразы, TERC. Так как TERRA считывается с С-богатой нити теломерных повторов, она может взаимодействовать посредством комплексного связывания с TERC, содержащей матричную последовательность CCCUAA. Это предположение косвенно подтверждается тем фактом, что нокаун TERRA в эмбриональных стволовых клетках мыши приводит к двукратному увеличению экспрессии TERC [28]. Кроме того, TERRA может напрямую взаимодействовать с белковым компонентом теломеразы, обратной транскриптазой (TERT) [37].

Белки, связывающиеся с TERRA, могут предотвращать ее взаимодействие с теломеразой. Например, hnRNP A1 связывается с UUAGGG повторами в составе TERRA, предотвращая ингибирование теломеразы *in vitro* [39]. Таким образом взаимодействие TERRA с теломеразой и ее ингибирование *in vivo* может зависеть от динамики взаимодействия TERRA с различными белками в процессе клеточного цикла и развития. Действительно, высокий уровень экспрессии TERRA не препятствует удлинению теломер в клетках человека [40]. Более того, на дрожжевой модели показано, что взаимодействие TERRA с РНК-компонентом теломеразы приводит к его депонированию вблизи укороченных теломер, возможно, способствуя их удлинению [41].

ТРАНСКРИПЦИЯ TERRA И РЕГУЛЯЦИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР

Длина теломер и уровень экспрессии TERRA, по-видимому, являются взаимозависимыми [22]. Высокий уровень экспрессии TERRA наблюдается при укорочении теломер при старении клеток *S. cerevisiae* с нокаутом теломеразы [42]. Укорочение теломер также коррелирует с увеличением содержания TERRA у пациентов с синдромом ICF (immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies) [43]. Такая корреляция может свидетельствовать о сигнальной роли TERRA при теломерной дисфункции. Действительно, накопление TERRA активирует процесс удлинения критически коротких теломер у дрожжей. Одним из механизмов этого процесса является формирование R-петель, что, по-видимому, провоцирует удлинение теломер путем гомологичной рекомбинации. Действительно, при старении клеток *S. cerevisiae* с нокаутом теломеразы увеличивалось содержание TERRA и РНК-ДНК гибридов в теломерах [42].

Процесс транскрипции теломер сам по себе может влиять на длину теломер. Индукция экспрессии TERRA при интеграции в теломеру искусственных индуцибельных промоторов приводит *in cis* к укорочению теломеры у *S. cerevisiae* [44, 45]. Предполагается, что активная транскрипция TERRA нарушает кэпирование теломер и защиту от нуклеаз, в результате чего активируется экзонуклеаза 1 (Exo1) и происходит деградация теломерной ДНК [45]. Этот вывод был основан на экспериментах с нефизиологическим уровнем экспрессии TERRA; ее содержание увеличивалось более чем в 200 раз [45]. Наибольший интерес представляет вопрос о том, как влияет на длину теломер экспрессия TERRA в нормальных условиях, когда TERRA связывается со множеством белков, которые, по-видимому, регулируют ее активность [28, 39].

По данным последующих исследований, увеличение транскрипции TERRA у *S. pombe* и *S. cerevisiae* приводило, напротив, к удлинению теломер *in cis* за счет привлечения теломеразы [41, 46]. Причем у *S. pombe* связываться с теломеразой способна только та фракция TERRA, которая лишена теломерных повторов и полиаденилирована [46]. Таким образом, TERRA может способствовать удлинению теломер, привлекая теломеразу к коротким теломерам. По-видимому, различные популяции TERRA выполняют разные функции.

Таким образом, TERRA играет важную роль в поддержании теломер (рис. 1). В присутствии теломеразы TERRA способна привлекать ее к коротким теломерам [41, 46]. В отсутствие теломеразы TERRA способствует удлинению укороченных теломер путем гомологичной рекомбинации [42]. Кроме того, экспрессия TERRA увеличивается в ответ на подавление функции белка TRF2 при нормальной длине теломер [27, 47], что указывает на способность TERRA отвечать на функциональное состояние теломеры.

Функциональный анализ теломерного транскриптома недаром привлекает внимание многих исследователей. TERRA является динамичным компонентом теломерного комплекса, а также фактором, участвующим в ремоделировании хроматина не только теломерных, но и нетеломерных районов. Уровень экспрессии TERRA повышен в раковых клетках, что указывает на вовлечение теломерного транскриптома в процесс злокачественного перерождения клетки. Количество и состав теломерных РНК меняются в процессе клеточного цикла, развития, а также при изменениях в составе теломерных белков и длины теломер. Эти свойства указывают на регуляторную роль теломерных РНК как в защите теломер, так и в передаче сигнала о состоянии

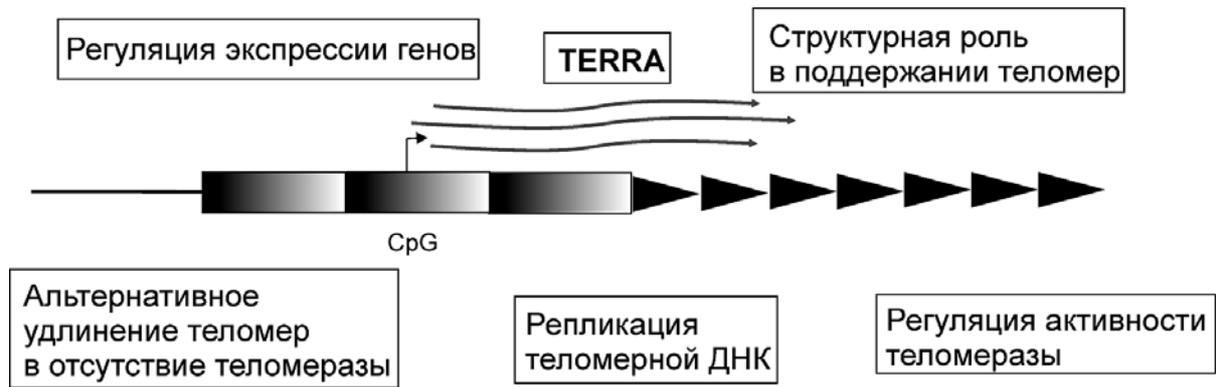


Рис. 1. Функции TERRA. Схематично представлены молекулы TERRA, образующиеся с промотора в субтеломерной области (затемненные прямоугольники). Суммированы функции TERRA, выявленные у разных видов

теломер клеточным генам. Наиболее важным вопросом биогенеза теломерных РНК является их роль в процессе нормального развития у высших эукариот.

ТРАНСКРИПТЫ ТЕЛОМЕРНЫХ РЕТРОТРАНСПОЗОНОВ ДРОЗОФИЛЫ

Теломеры дрозофилы поддерживаются за счет ретротранспозиций на концы хромосом специализированных ретротранспозонов типа LINE (long interspersed nuclear repeats): *HeT-A*, *TART* и *TAHRE* [48]. Теломерный элемент *HeT-A* является главным структурным компонентом теломер дрозофилы; *TART* и *TAHRE* представлены небольшим числом копий. Характерной особенностью теломерных ретротранспозонов является наличие протяженных 5'- и 3'-нетранслируемых областей (НТО), которые содержат регуляторные последовательности. Промотор *HeT-A* локализован в 3'-НТО и осуществляет дивергентную транскрипцию с образованием как кодирующих смысловых, так и антисмысловых РНК [49–51]. Ретротранспозон *TART* также транскрибируется в двух направлениях; его транскрипция контролируется регуляторными элементами в составе длинных неконцевых повторов [11, 52]. Для антисмысловых транскриптов *HeT-A* и *TART* характерно наличие множества различных сплайсированных вариантов, функциональное значение которых неясно [51, 52]. *HeT-A* содержит только одну открытую рамку считывания, кодирующую РНК-связывающий структурный белок Gag. Для транспозиций на концы хромосом, *HeT-A*, по-видимому, использует обратную транскриптазу, кодируемую ретроэлементами *TART* или *TAHRE* [53].

Теломерный защитный комплекс дрозофилы (терминин) функционально гомологичен шел-

терину млекопитающих [54, 55]. Его сборка и функционирование напрямую связаны с защитой от активации систем репарации ДНК на концах хромосом. Теломерный хроматин дрозофилы обладает свойствами гетерохроматина и содержит белок HP1 и гистоновую метку H3K9me3 [56]. Белок HP1 является компонентом кэпирующего комплекса [56], а также ингибирует экспрессию и частоту транспозиций теломерных ретротранспозонов [57]. Таким образом, уровень транскрипции теломерных транспозонов у дрозофилы тесно связан с регуляцией длины теломер. В отличие от TERRA, транскрипты теломерных повторов дрозофилы сами являются матрицей для удлинения теломер. Интермедиатами транспозиций, по-видимому, являются сферические рибонуклеопротеиновые (РНП) частицы, содержащие белок Gag, кодируемый *HeT-A*, и *HeT-A* транскрипты [58, 59]. Очевидно, что наследуемые транспозиции теломерных ретроэлементов происходят в клетках зародышевой линии, поэтому контроль экспрессии теломерных ретротранспозонов в герминальных тканях особенно важен. *HeT-A* РНП не выявляются в яичниках дрозофилы дикого типа, но обнаруживаются в ядрах делящихся герминальных клеток на ранних этапах оогенеза при нарушении сайленсинга теломерных повторов [58]. Формирование теломерных РНП происходит котрансляционно по принципу *cis*-предпочтения, согласно которому транскрипты *HeT-A* связываются с белком *HeT-A* Gag, который они кодируют [58]. Основную роль в теломерном таргетировании *HeT-A* РНП играет *HeT-A* Gag [60], хотя механизм его теломерной локализации неясен. *HeT-A* РНП содержат также другие РНК и белки [58, 60], а их состав, по-видимому, зависит от типа клеток и стадии развития. РНК и белки, кодируемые теломерным ретроэлементом *TART*, также взаимодействуют с *HeT-A* Gag, кото-

рый, по-видимому, необходим для их транспорта в ядро [58, 60, 61]. *HeT-A* РНП появляются в хроматине в определенных фазах клеточного цикла: при переходе из G1 в S-фазу и при переходе из S- в G2-фазу. Учитывая тот факт, что теломеры дрозофилы реплицируются в ранней S-фазе, и в это же время на теломеру привлекаются *HeT-A* РНП, предполагается, что в это же время происходят теломерные транспозиции [59].

Подобно TERRA, теломерные транскрипты дрозофилы также необходимы для поддержания целостности теломер, так как нокдаун *HeT-A* Gag приводит к появлению теломерных слияний [62].

Учитывая то, что РНК *HeT-A* и обратная транскриптаза *TART* являются функциональными аналогами РНКового и белкового компонентов теломеразы, соответственно, механизм привлечения *HeT-A* РНП на теломеру можно сравнить с рекрутированием теломеразы к концу хромосомы. В то же время, транскрипты теломерных ретротранспозонов *Drosophila* соответствуют по своей природе молекулам TERRA у видов, кодирующих теломеразу. В следующем разделе рассмотрим современные представления об особенностях теломерного транскрипта у *Drosophila* и его связи с состоянием теломеры.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ДИСФУНКЦИЕЙ ТЕЛОМЕР И ТРАНСКРИПЦИЕЙ ТЕЛОМЕРНЫХ ПОВТОРОВ У *Drosophila*

При нарушении защитного кэпирующего комплекса у *Drosophila*, как и у млекопитающих, активируется ответ на повреждение ДНК, который состоит в появлении слитных хромосом и в остановке клеточных делений [63, 64]. Такой ответ направлен на уничтожение клеток, которые угрожают стабильности генома. Основным механизмом клеточной гибели в данном случае является p53-зависимый апоптоз с участием киназ клеточного цикла Chk1 и Chk2 [65]. При дисфункции кэпирующего комплекса и нарушении системы ДНК репарации не наблюдается депрессии *HeT-A* [66, 67]. Данный механизм клеточной гибели связан с распознаванием концов хромосом как двунитевых разрывов и активацией системы репарации ДНК.

Однако во многих случаях дисфункция теломер и появление теломерных мостиков сопровождается резким увеличением количества теломерных РНК, причем преимущественно – транскриптов *HeT-A*. Такой эффект наблюдается при нарушении функции HP1 [57, 68], Piwi interacting РНК (piРНК) пути [69, 70], деаденилазного комплекса Csr4-Not, транскрипцион-

ных факторов Woc и Trf2 [71]. Все перечисленные компоненты необходимы для нормального развития, а их нарушения приводят к остановке эмбриогенеза на самых ранних этапах. Какова природа сигналов, опосредующих различные пути остановки деления клеток с дисфункцией теломер разного происхождения, до конца неясно. Одним из кандидатов на сигнальную роль являются теломерные РНК.

Экспрессия теломерных ретроэлементов в яичниках дрозофилы и частота теломерных транспозиций находится под строгим контролем одного из путей РНК-интерференции с участием piРНК [69]. piРНК образуются из смысловых и антисмысловых транскриптов всех теломерных ретротранспозонов в яичниках дрозофилы. Они необходимы для сборки хроматина с участием белков Rhino (HP1d), HP1a и H3K9me3 на теломерных повторах в процессе оогенеза *D. melanogaster* (рис. 2). Нарушение системы piРНК приводит к удалению этих белков из теломерных повторов и перемещению теломер от периферии внутрь ядра [72]. Необходимо отметить, что, хотя при нарушении piРНК пути все мобильные элементы активируются в той или иной степени, уровень экспрессии *HeT-A* возрастает в сотни раз. Этот факт косвенно указывает на то, что теломерный повтор *HeT-A*, являясь наиболее чувствительной мишенью piРНК пути, играет ключевую роль в остановке развития, которая наблюдается при нарушениях продукции piРНК и глобальной активации транспозонов в клетках зародышевого пути.

Для того, чтобы понять, как материнские транскрипты *HeT-A* могут влиять на процесс раннего развития на стадии формирования бластодермы, необходимо проследить их биогенез при нарушении сайленсинга теломер в яичниках дрозофилы. *HeT-A* РНП формируют крупные агрегаты в питающих клетках яичников дрозофилы при нарушении piРНК пути, а затем перемещаются в ооцит [58]. Транспорт материнских РНК в ооцит с последующей их локализацией в определенных участках является ключевым моментом для поляризации будущего эмбриона и для раннего развития. Основным белком-транспортёром в процессе оогенеза и раннего развития дрозофилы является Egalitarian (Egl), РНК-связывающий белок, взаимодействующий с динеиновым мотором [73, 74]. Именно этот белок участвует в перемещении *HeT-A* РНП в ооцит, по-видимому, за счет взаимодействия Egl с белком *HeT-A* Gag. Более того, это взаимодействие сохраняется на стадии формирования синцития в течение первых часов развития. На этой стадии *HeT-A* РНП в комплексе с белком Egl накапливаются около centrosом, центров

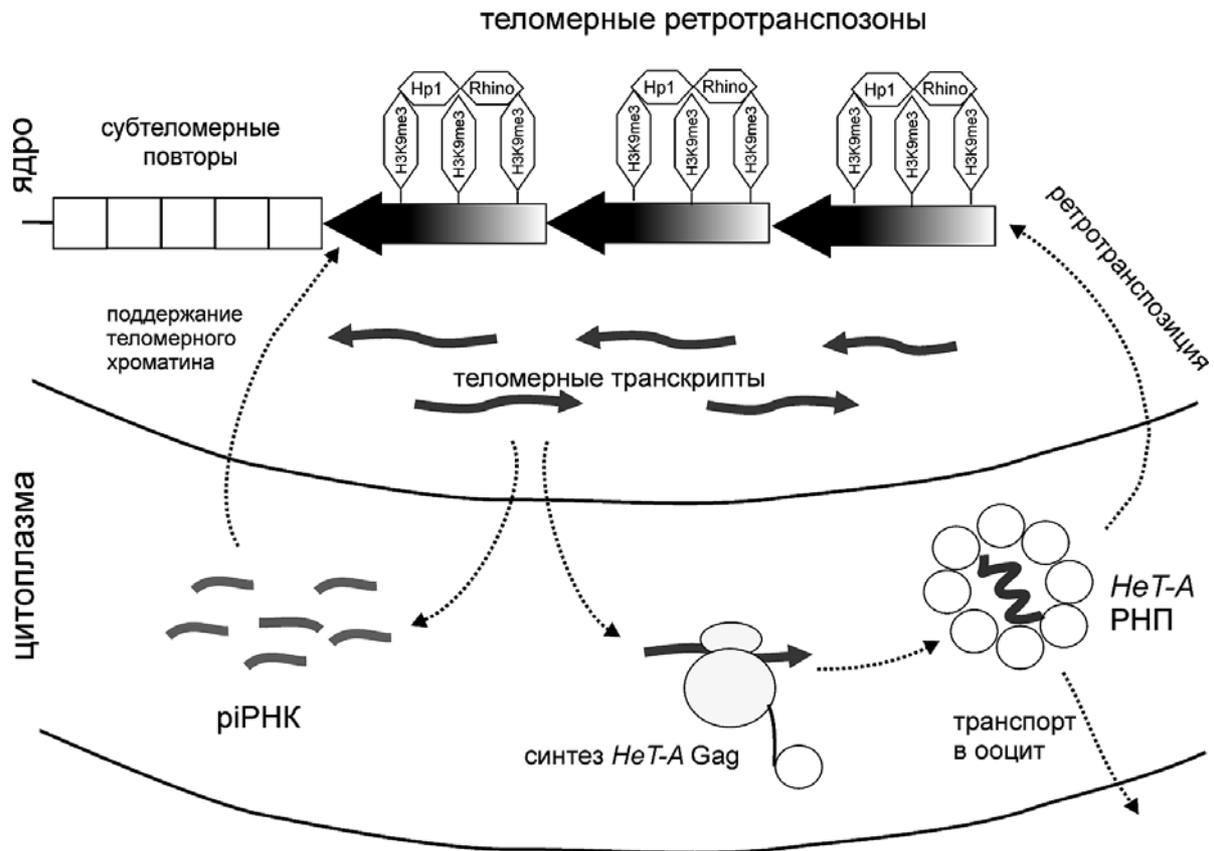


Рис. 2. Биогенез теломерных РНК в герминальных тканях *Drosophila*. Часть транскриптов теломерных ретротранспозонов (затемненные толстые стрелки) процессирует на рiРНК, которые участвуют в поддержании теломерного хроматина. Другая часть транскриптов теломерного элемента *HeT-A* транскрибируется с образованием белка *HeT-A* Gag. Формирующиеся *HeT-A* РНП служат интермедиатами теломерных ретротранспозиций. Баланс между этими двумя процессами обеспечивает поддержание оптимальной длины теломер у *Drosophila*

организации микротрубочек [71]. В эмбрионах дикого типа Egl равномерно распределен внутри эмбриона, обеспечивая транспорт и корректную локализацию материнских мРНК [75]. Эктопическая локализация Egl за счет его удержания в комплексе с *HeT-A* РНП, скорее всего, приводит к нарушению транспорта мРНК и к дефектам формирования осей эмбриона, что может быть одной из причин остановки развития (рис. 3). Именно такой фенотип наблюдается в мутантах рiРНК пути, сопровождающихся гиперэкспрессией *HeT-A* [76–78]. Однако нарушение рiРНК пути приводит к активации множества различных транспозонов, перемещения которых могут вызвать разрывы ДНК. Тем не менее, мутация киназы Chk2, необходимой для индукции ответа на повреждение ДНК, не супрессирует дефекты развития при нарушении рiРНК пути; следовательно, они обусловлены другим механизмом [76, 78, 79]. Избыточные материнские *HeT-A* РНП, вызывающие нарушение работы клеточных факторов, необходимых для поляризации

эмбриона, могут быть причиной остановки развития. Возможно, этот механизм является одним из основных уровней защиты целостности генома при теломерной дисфункции, вызванной нарушением сайленсинга теломер любой природы.

Для многих типов клеток характерна локализация теломер на периферии ядра, что, по-видимому, связано с формированием теломерного хроматина. Периферийная локализация теломер в питающих клетках дрозофилы нарушалась при гиперэкспрессии *HeT-A*, в результате чего теломеры перемещались в центр ядра [72]. Известно, что при старении клеток *S.cerevisiae* происходит также открепление теломер от ядерной периферии, предположительно, вызванное активацией экспрессии TERRA, что приводит к геномной нестабильности и индукции старения [80, 81]. Эти данные показывают, что транскрипционная активация теломер вызывает сходные механизмы ответа у разных видов независимо от способа удлинения теломеры.

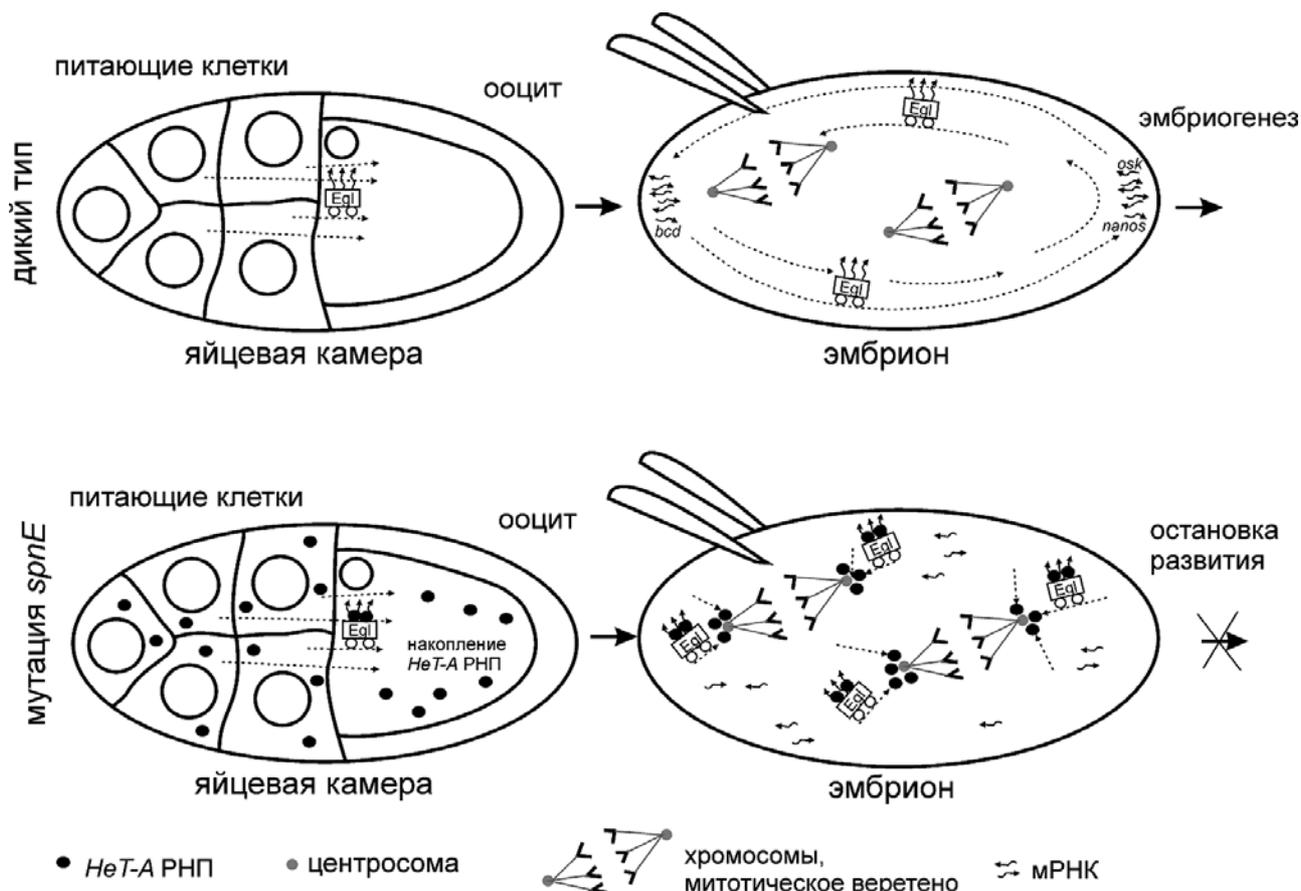


Рис. 3. Механизм нарушения раннего развития при активации транскрипции теломерных повторов в процессе оогенеза *Drosophila*. В норме Egl участвует в транспорте и локализации материнских мРНК (*osk*, *bcd*, *nos*), ответственных за поляризацию эмбриона (верхняя часть). Мутация *spnE*, нарушающая биогенез рiРНК, приводит к образованию множественных HeT-A РНП в яичниках *Drosophila*, которые взаимодействуют с белком-транспортером Egl. Удержание Egl в составе HeT-A РНП может привести к нарушению транспорта мРНК, определяющих оси эмбриона, и к остановке раннего развития (нижняя часть)

Огромный интерес в биологии теломер прикован к механизмам теломерного сигналинга, которые обеспечивают обратную связь между состоянием теломер и клеточным циклом [82]. Критическое укорочение теломер приводит к запуску ответа на повреждение ДНК и к остановке делений. Однако контроль генетической стабильности происходит постоянно и в нормальной клетке, где теломерный комплекс находится в динамичном состоянии, меняющемся в ответ на изменения условий внешней среды и внутренних факторов. Теломерная РНК, способная связывать теломерные и нетеломерные белки, с ее меняющимся уровнем экспрессии и способностью менять локализацию идеально подходит для выполнения сигнальной роли. TERRA обнаружена в герминальных и соматических тканях млекопитающих, хотя исследования TERRA проводятся преимущественно на клеточных культурах. Исследование функций теломерных

транскриптов *in vivo* на модельных объектах значительно расширяет представления о функциях теломерных РНК в процессе развития.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 16-14-10167).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Palm, W., and de Lange, T. (2008) How shelterin protects mammalian telomeres, *Annu. Rev. Genet.*, **42**, 301–334.
2. Benetti, R., Garcia-Cao, M., and Blasco, M.A. (2007) Telomere length regulates the epigenetic status of mammalian telomeres and subtelomeres, *Nat. Genet.*, **39**, 243–250.
3. Garcia-Cao, M., O'Sullivan, R., Peters, A.H., Jenuwein, T., and Blasco, M.A. (2004) Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases, *Nat. Genet.*, **36**, 94–99.
4. Gonzalo, S., Jaco, I., Fraga, M.F., Chen, T., Li, E., Esteller, M., and Blasco, M.A. (2006) DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells, *Nat. Cell. Biol.*, **8**, 416–424.
5. Doheny, J.G., Mottus, R., and Grigliatti, T.A. (2008) Telomeric position effect – a third silencing mechanism in eukaryotes, *PLoS One*, **3**, e3864.
6. Cryderman, D.E., Morris, E.J., Biessmann, H., Elgin, S.C., and Wallrath, L.L. (1999) Silencing at *Drosophila* telomeres: nuclear organization and chromatin structure play critical roles, *EMBO J.*, **18**, 3724–3735.
7. Baur, J.A., Zou, Y., Shay, J.W., and Wright, W.E. (2001) Telomere position effect in human cells, *Science*, **292**, 2075–2077.
8. Grunstein, M. (1997) Molecular model for telomeric heterochromatin in yeast, *Curr Opin Cell. Biol.*, **9**, 383–387.
9. Azzalin, C.M., Reichenbach, P., Khoraiuli, L., Giulotto, E., and Lingner, J. (2007) Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends, *Science*, **318**, 798–801.
10. Schoeftner, S., and Blasco, M.A. (2008) Developmentally regulated transcription of mammalian telomeres by DNA-dependent RNA polymerase II, *Nat. Cell Biol.*, **10**, 228–236.
11. Danilevskaya, O.N., Traverse, K.L., Hogan, N.C., DeBaryshe, P.G., and Pardue, M.L. (1999) The two *Drosophila* telomeric transposable elements have very different patterns of transcription, *Mol. Cell. Biol.*, **19**, 873–881.
12. Solovei, I., Gaginskaya, E.R., and Macgregor, H.C. (1994) The arrangement and transcription of telomere DNA sequences at the ends of lampbrush chromosomes of birds, *Chromosome Res.*, **2**, 460–470.
13. Luke, B., and Lingner, J. (2009) TERRA: telomeric repeat-containing RNA, *EMBO J.*, **28**, 2503–2510.
14. Azzalin, C.M., and Lingner, J. (2015) Telomere functions grounding on TERRA firma, *Trends Cell. Biol.*, **25**, 29–36.
15. Bah, A., Wischniewski, H., Shchepachev, V., and Azzalin, C.M. (2012) The telomeric transcriptome of *Schizosaccharomyces pombe*, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 2995–3005.
16. Luke, B., Panza, A., Redon, S., Iglesias, N., Li, Z., and Lingner, J. (2008) The Rat1p 5' to 3' exonuclease degrades telomeric repeat-containing RNA and promotes telomere elongation in *Saccharomyces cerevisiae*, *Mol. Cell*, **32**, 465–477.
17. Porro, A., Feuerhahn, S., Reichenbach, P., and Lingner, J. (2010) Molecular dissection of telomeric repeat-containing RNA biogenesis unveils the presence of distinct and multiple regulatory pathways, *Mol. Cell. Biol.*, **30**, 4808–4817.
18. Montero, J.J., Lopez de Silanes, I., Grana, O., and Blasco, M.A. (2016) Telomeric RNAs are essential to maintain telomeres, *Nat. Commun.*, **7**, 12534.
19. De Silanes, I.L., Grana, O., De Bonis, M.L., Dominguez, O., Pisano, D.G., and Blasco, M.A. (2014) Identification of TERRA locus unveils a telomere protection role through association to nearly all chromosomes, *Nat. Commun.*, **5**, 1–13.
20. Nergadze, S.G., Farnung, B.O., Wischniewski, H., Khoraiuli, L., Vitelli, V., Chawla, R., Giulotto, E., and Azzalin, C.M. (2009) CpG-island promoters drive transcription of human telomeres, *RNA*, **15**, 2186–2194.
21. Deng, Z., Wang, Z., Stong, N., Plasschaert, R., Moczan, A., Chen, H.S., Hu, S., Wikramasinghe, P., Davuluri, R.V., Bartolomei, M.S., Riethman, H., and Lieberman, P.M. (2012) A role for CTCF and cohesin in subtelomere chromatin organization, TERRA transcription, and telomere end protection, *EMBO J.*, **31**, 4165–4178.
22. Arnoult, N., Van Beneden, A., and Decottignies, A. (2012) Telomere length regulates TERRA levels through increased trimethylation of telomeric H3K9 and HP1alpha, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **19**, 948–956.
23. Iglesias, N., Redon, S., Pfeiffer, V., Dees, M., Lingner, J., and Luke, B. (2011) Subtelomeric repetitive elements determine TERRA regulation by Rap1/Rif and Rap1/Sir complexes in yeast, *EMBO Rep.*, **12**, 587–593.
24. Deng, Z., Norseen, J., Wiedmer, A., Riethman, H., and Lieberman, P.M. (2009) TERRA RNA binding to TRF2 facilitates heterochromatin formation and ORC recruitment at telomeres, *Mol. Cell*, **35**, 403–413.
25. Montero, J.J., Lopez-Silanes, I., Megias, D., Fraga, M., Castells-Garcia, A., and Blasco, M.A. (2018) TERRA recruitment of polycomb to telomeres is essential for histone trimethylation marks at telomeric heterochromatin, *Nat. Commun.*, **9**, 1548.
26. Wang, X., Goodrich, K.J., Gooding, A.R., Naeem, H., Archer, S., Paucak, R.D., Youmans, D.T., Cech, T.R., and Davidovich, C. (2017) Targeting of polycomb repressive complex 2 to RNA by short repeats of consecutive guanines, *Mol. Cell*, **65**, 1056–1067.
27. Porro, A., Feuerhahn, S., Delafontaine, J., Riethman, H., Rougemont, J., and Lingner, J. (2014) Functional characterization of the TERRA transcriptome at damaged telomeres, *Nat. Commun.*, **5**, 5379.
28. Chu, H.P., Cifuentes-Rojas, C., Kesner, B., Aeby, E., Lee, H.G., Wei, C., Oh, H.J., Boukhali, M., Haas, W., and Lee, J.T. (2017) TERRA RNA antagonizes ATRX and protects telomeres, *Cell*, **170**, 86–101.
29. Lopez de Silanes, I., Grana, O., De Bonis, M.L., Dominguez, O., Pisano, D.G., and Blasco, M.A. (2014) Identification of TERRA locus unveils a telomere protection role through association to nearly all chromosomes, *Nat. Commun.*, **5**, 4723.
30. Balk, B., Maicher, A., Dees, M., Klermund, J., Luke-Glaser, S., Bender, K., and Luke, B. (2013) Telomeric RNA–DNA hybrids affect telomere-length dynamics and senescence, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **20**, 1199–1205.
31. Yu, T.Y., Kao, Y.W., and Lin, J.J. (2014) Telomeric transcripts stimulate telomere recombination to suppress senescence in cells lacking telomerase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 3377–3382.
32. Arora, R., and Azzalin, C.M. (2015) Telomere elongation chooses TERRA ALternatives, *RNA Biol.*, **12**, 938–941.
33. Scheibe, M., Arnoult, N., Kappei, D., Buchholz, F., Decottignies, A., Butter, F., and Mann, M. (2013) Quantitative interaction screen of telomeric repeat-containing RNA reveals novel TERRA regulators, *Genome Res.*, **23**, 2149–2157.
34. Lopez de Silanes, I., Stagno d'Alcontres, M., and Blasco, M.A. (2010) TERRA transcripts are bound by a complex array of RNA-binding proteins, *Nat. Commun.*, **1**, 33.
35. Flynn, R.L., Centore, R.C., O'Sullivan, R.J., Rai, R., Tse, A., Songyang, Z., Chang, S., Karlseider, J., and Zou, L. (2011) TERRA and hnRNPA1 orchestrate an RPA-to-POT1 switch on telomeric single-stranded DNA, *Nature*, **471**, 532–536.

36. Beishline, K., Vladimirova, O., Tutton, S., Wang, Z., Deng, Z., and Lieberman, P.M. (2017) CTCF driven TERRA transcription facilitates completion of telomere DNA replication, *Nat. Commun.*, **8**, 2114.
37. Redon, S., Reichenbach, P., and Lingner, J. (2010) The non-coding RNA TERRA is a natural ligand and direct inhibitor of human telomerase, *Nucleic Acids Res.*, **38**, 5797–5806.
38. Schoeftner, S., and Blasco, M.A. (2009) A «higher order» of telomere regulation: telomere heterochromatin and telomeric RNAs, *EMBO J.*, **28**, 2323–2336.
39. Redon, S., Zemp, I., and Lingner, J. (2013) A three-state model for the regulation of telomerase by TERRA and hnRNPA1, *Nucleic Acids Res.*, **41**, 9117–9128.
40. Farnung, B.O., Brun, C.M., Arora, R., Lorenzi, L.E., and Azzalin, C.M. (2012) Telomerase efficiently elongates highly transcribing telomeres in human cancer cells, *PLoS One*, **7**, e35714.
41. Cusanelli, E., Romero, C.A., and Chartrand, P. (2013) Telomeric noncoding RNA TERRA is induced by telomere shortening to nucleate telomerase molecules at short telomeres, *Mol. Cell*, **51**, 780–791.
42. Graf, M., Bonetti, D., Lockhart, A., Serhal, K., Kellner, V., Maicher, A., Jolivet, P., Teixeira, M.T., and Luke, B. (2017) Telomere length determines TERRA and R-loop regulation through the cell cycle, *Cell*, **170**, 72–85.
43. Yehezkel, S., Segev, Y., Viegas-Pequignot, E., Skorecki, K., and Selig, S. (2008) Hypomethylation of subtelomeric regions in ICF syndrome is associated with abnormally short telomeres and enhanced transcription from telomeric regions, *Hum. Mol. Genet.*, **17**, 2776–2789.
44. Maicher, A., Kastner, L., Dees, M., and Luke, B. (2012) Deregulated telomere transcription causes replication-dependent telomere shortening and promotes cellular senescence, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 6649–6659.
45. Pfeiffer, V., and Lingner, J. (2012) TERRA promotes telomere shortening through exonuclease 1-mediated resection of chromosome ends, *PLoS Genet.*, **8**, e1002747.
46. Moravec, M., Wischniewski, H., Bah, A., Hu, Y., Liu, N., Lafranchi, L., King, M.C., and Azzalin, C.M. (2016) TERRA promotes telomerase-mediated telomere elongation in *Schizosaccharomyces pombe*, *EMBO Rep.*, **17**, 999–1012.
47. Caslini, C., Connelly, J.A., Serna, A., Broccoli, D., and Hess, J.L. (2009) MLL associates with telomeres and regulates telomeric repeat-containing RNA transcription, *Mol. Cell Biol.*, **29**, 4519–4526.
48. Pardue, M.L., and DeBaryshe, P.G. (2008) *Drosophila* telomeres: a variation on the telomerase theme, *Fly (Austin)*, **2**, 101–110.
49. Danilevskaia, O.N., Arkhipova, I.R., Traverse, K.L., and Pardue, M.L. (1997) Promoting in tandem: the promoter for telomere transposon *HeT-A* and implications for the evolution of retroviral LTRs, *Cell*, **88**, 647–655.
50. Radion, E., Ryazansky, S., Akulenko, N., Rozovsky, Y., Kwon, D., Morgunova, V., Olovnikov, I., and Kalmykova, A. (2017) Telomeric retrotransposon *HeT-A* contains a bidirectional promoter that initiates divergent transcription of piRNA precursors in *Drosophila* germline, *J. Mol. Biol.*, **429**, 3280–3289.
51. Shpiz, S., Kwon, D., Rozovsky, Y., and Kalmykova, A. (2009) rasiRNA pathway controls antisense expression of *Drosophila* telomeric retrotransposons in the nucleus, *Nucleic Acids Res.*, **37**, 268–278.
52. Maxwell, P.H., Belote, J.M., and Levis, R.W. (2006) Identification of multiple transcription initiation, polyadenylation, and splice sites in the *Drosophila melanogaster* TART family of telomeric retrotransposons, *Nucleic Acids Res.*, **34**, 5498–5507.
53. Casacuberta, E. (2017) *Drosophila*: retrotransposons making up telomeres, *Viruses*, **9**, pii: E192, doi: 10.3390/v9070192.
54. Cheng, L., Cui, M., and Rong, Y.S. (2017) MTV sings jubilation for telomere biology in *Drosophila*, *Fly (Austin)*, **12**, 1–5.
55. Raffa, G.D., Ciapponi, L., Cenci, G., and Gatti, M. (2011) Terminin: a protein complex that mediates epigenetic maintenance of *Drosophila* telomeres, *Nucleus*, **2**, 383–391.
56. Perrini, B., Piacentini, L., Fanti, L., Altieri, F., Chichiarelli, S., Berloco, M., Turano, C., Ferraro, A., and Pimpinelli, S. (2004) HP1 controls telomere capping, telomere elongation, and telomere silencing by two different mechanisms in *Drosophila*, *Mol. Cell*, **15**, 467–476.
57. Savitsky, M., Kravchuk, O., Melnikova, L., and Georgiev, P. (2002) Heterochromatin protein 1 is involved in control of telomere elongation in *Drosophila melanogaster*, *Mol. Cell Biol.*, **22**, 3204–3218.
58. Kordyukova, M., Morgunova, V., Olovnikov, I., Komarov, P.A., Mironova, A., Olenkina, O.M., and Kalmykova, A. (2018) Subcellular localization and Egl-mediated transport of telomeric retrotransposon *HeT-A* ribonucleoprotein particles in the *Drosophila* germline and early embryogenesis, *PLoS One*, **13**, e0201787.
59. Zhang, L., Beaucher, M., Cheng, Y., and Rong, Y. S. (2014) Coordination of transposon expression with DNA replication in the targeting of telomeric retrotransposons in *Drosophila*, *Embo J.*, **33**, 1148–1158.
60. Rashkova, S., Karam, S.E., Kellum, R., and Pardue, M.L. (2002) Gag proteins of the two *Drosophila* telomeric retrotransposons are targeted to chromosome ends, *J. Cell Biol.*, **159**, 397–402.
61. Lopez-Panades, E., Gavis, E.R., and Casacuberta, E. (2015) Specific localization of the *Drosophila* telomere transposon proteins and RNAs, give insight in their behavior, control and telomere biology in this organism, *PLoS One*, **10**, e0128573.
62. Silva-Sousa, R., Lopez-Panades, E., Pineyro, D., and Casacuberta, E. (2012) The chromosomal proteins JIL-1 and Z4/Putzig regulate the telomeric chromatin in *Drosophila melanogaster*, *PLoS Genet.*, **8**, e1003153.
63. Musaro, M., Ciapponi, L., Fasulo, B., Gatti, M., and Cenci, G. (2008) Unprotected *Drosophila melanogaster* telomeres activate the spindle assembly checkpoint, *Nat. Genet.*, **40**, 362–366.
64. Doksani, Y., and de Lange, T. (2014) The role of double-strand break repair pathways at functional and dysfunctional telomeres, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **6**, a016576.
65. Titen, S.W., and Golic, K.G. (2008) Telomere loss provokes multiple pathways to apoptosis and produces genomic instability in *Drosophila melanogaster*, *Genetics*, **180**, 1821–1832.
66. Bi, X., Wei, S.C., and Rong, Y.S. (2004) Telomere protection without a telomerase; the role of ATM and Mre11 in *Drosophila* telomere maintenance, *Curr. Biol.*, **14**, 1348–1353.
67. Capkova, R., Mason, J.M., and Archer, T.K. (2008) HP1 is distributed within distinct chromatin domains at drosophila telomeres, *Genetics*, **180**, 121–131.
68. Wang, S.H., and Elgin, S.C. (2011) *Drosophila* piwi functions downstream of piRNA production mediating a chromatin-based transposon silencing mechanism in female germ line, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 21164–21169.
69. Savitsky, M., Kwon, D., Georgiev, P., Kalmykova, A., and Gvozdev, V. (2006) Telomere elongation is under the control of the RNAi-based mechanism in the *Drosophila* germline, *Genes Dev.*, **20**, 345–354.
70. Vagin, V.V., Klenov, M.S., Kalmykova, A.I., Stolyarenko, A.D., Kotelnikov, R.N., and Gvozdev, V.A. (2004) The RNA

- interference proteins and vasa locus are involved in the silencing of retrotransposons in the female germline of *Drosophila melanogaster*, *RNA Biol.*, **1**, 54–58.
71. Morgunova, V., Akulenko, N., Radion, E., Olovnikov, I., Abramov, Y., Olenina, L.V., Shpiz, S., Kopytova, D.V., Georgieva, S.G., and Kalmykova, A. (2015) Telomeric repeat silencing in germ cells is essential for early development in *Drosophila*, *Nucl. Acids Res.*, **43**, 8762–8773.
 72. Radion, E., Morgunova, V., Ryazansky, S., Akulenko, N., Lavrov, S., Abramov, Y., Komarov, P.A., Glukhov, S.I., Olovnikov, I., and Kalmykova, A. (2018) Key role of piRNAs in telomeric chromatin maintenance and telomere nuclear positioning in *Drosophila* germline, *Epigenetics Chromatin*, **11**, 40.
 73. Dienstbier, M., Boehl, F., Li, X., and Bullock, S.L. (2009) Egalitarian is a selective RNA-binding protein linking mRNA localization signals to the dynein motor, *Genes Dev.*, **23**, 1546–1558.
 74. Mach, J.M., and Lehmann, R. (1997) An Egalitarian–BicaudalD complex is essential for oocyte specification and axis determination in *Drosophila*, *Genes Dev.*, **11**, 423–435.
 75. Navarro, C., Puthalakath, H., Adams, J.M., Strasser, A., and Lehmann, R. (2004) Egalitarian binds dynein light chain to establish oocyte polarity and maintain oocyte fate, *Nat. Cell. Biol.*, **6**, 427–435.
 76. Klattenhoff, C., Bratu, D.P., McGinnis-Schultz, N., Koppetsch, B.S., Cook, H.A., and Theurkauf, W.E. (2007) *Drosophila* rasiRNA pathway mutations disrupt embryonic axis specification through activation of an ATR/Chk2 DNA damage response, *Dev. Cell*, **12**, 45–55.
 77. Rouget, C., Papin, C., Boureux, A., Meunier, A.C., Franco, B., Robine, N., Lai, E.C., Pelisson, A., and Simonelig, M. (2010) Maternal mRNA deadenylation and decay by the piRNA pathway in the early *Drosophila* embryo, *Nature*, **467**, 1128–1132.
 78. Chen, Y., Pane, A., and Schupbach, T. (2007) *Cutoff* and *aubergine* mutations result in retrotransposon upregulation and checkpoint activation in *Drosophila*, *Curr. Biol.*, **17**, 637–642.
 79. Pane, A., Wehr, K., and Schupbach, T. (2007) *zucchini* and *squash* encode two putative nucleases required for rasiRNA production in the *Drosophila* germline, *Dev. Cell*, **12**, 851–862.
 80. Khadaroo, B., Teixeira, M.T., Luciano, P., Eckert-Boulet, N., Germann, S. M., Simon, M.N., Gallina, I., Abdallah, P., Gilson, E., Geli, V., and Lisby, M. (2009) The DNA damage response at eroded telomeres and tethering to the nuclear pore complex, *Nat. Cell. Biol.*, **11**, 980–987.
 81. Wanat, J.J., Logsdon, G.A., Driskill, J.H., Deng, Z., Lieberman, P.M., and Johnson, F.B. (2018) TERRA and the histone methyltransferase Dot1 cooperate to regulate senescence in budding yeast, *PLoS One*, **13**, e0195698.
 82. Ye, J., Renault, V.M., Jamet, K., and Gilson, E. (2014) Transcriptional outcome of telomere signalling, *Nat. Rev. Genet.*, **15**, 491–503.

THE NATURE AND FUNCTIONS OF TELOMERIC TRANSCRIPTS

M. Yu. Kordyukova and A. I. Kalmykova*

*Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences,
123182 Moscow, Russia; E-mail: allakalm@img.ras.ru*

Received September 18, 2018
Revision received October 1, 2018
Accepted October 1, 2018

Telomere is a complex and dynamic structure, the functions and composition of which change during the cell cycle and development. Telomeric transcripts are one of the essential components of telomeres. Regulation of transcription and levels of telomeric RNA in a cell are closely associated with the control of telomere length, formation of telomeric chromatin, replication of telomeres and regulation of non-telomeric gene transcription. These properties indicate a critical regulatory role of telomeric RNAs both in telomere protection and transmission of signals about the state of telomeres to the cellular genes. Studies of telomeric transcriptome during early *Drosophila* development have revealed a new level of regulation of genome stability involving telomeric RNAs. Due to their ability to interact with multiple proteins and change localization, telomeric transcripts are certainly important participants in telomeric signaling pathways, the mechanisms of which are to be understood at the whole organism level.

Keywords: telomeres, telomeric RNA, TERRA, chromatin, retrotransposon *HeT-A*, development, oogenesis, *Drosophila*