

Регуляція генів інтерферонів I типу та інтерферон-індукованих генів. Зв'язок з вірусною репродукцією при ВІЛ-інфекції

О. В. Карпов

Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, 03143, Україна

Здійснено порівняльний аналіз даних щодо одночасної участі групи клітинних та вірусних білкових транскрипційних факторів у регуляції індукованої експресії генів інтерферонів I типу (α - і β -ІФН), а також деяких ІФН-індукованих генів, з одного боку, та регуляції репродукції ВІЛ в інфікованих клітинах, — з іншого. Виходячи з наведених даних зроблено висновок стосовно доцільності пошуку шляхів терапевтичного втручання в перебіг ВІЛ-інфекції за допомогою модуляції рівнів певних транскрипційних факторів, пов'язаних з експресією генів ІФН I типу.

Вступ. При вірусній інфекції в чутливих клітинах хазяїна активується ряд клітинних генів, включаючи гени багатьох цитокинів, і, в першу чергу, гени інтерферонів (ІФН) і типу (ІФН- α/β). Головною функцією останніх вважається встановлення в організмі стану протівірусної резистентності [1, 2].

Відомо, що вірус імунodefіциту людини (ВІЛ), як і інші РНК-вмісні віруси, є досить потужним індуктором ІФН- α/β [3]. В той же час встановлено, що екзогенні ІФН- α/β досить ефективно пригнічують репродукцію ВІЛ-1 як в умовах *in vitro*, так і в організмі людини на певних стадіях інфекційного процесу [3, 4], що дозволило віднести вказані цитокини до негативних регуляторів ВІЛ-інфекції [5]. З іншого боку, ВІЛ може індукувати ряд ІФН- α/β -активованих клітинних генів, які обмежують його власну реплікацію і захищають клітини проти інших вірусних патогенів, проте цей процес відбувається незалежно від системи ІФН [6]. Ці факти свідчать про те, що між системою ІФН- α/β та репродукцією ВІЛ існують досить складні взаємозв'язки.

Регуляція експресії генів ІФН- α/β відзначає-

ться великою складністю і потребує злагодженої дії багатьох клітинних транскрипційних білкових факторів (ТФ) та *cis*-регуляторних послідовностей ДНК у складі генних промоторних ділянок (див. докладно огляди [7, 8]). Транскрипційна активність найвивченішого з генів ІФН I типу, гена ІФН- β , під дією вірусної інфекції потребує збирання енхансеосоми, яка містить у своєму складі такі ТФ, як NF- κ B (p50/p65), ATF-2/c-jun, інтерферонрегулюючі фактори (IRF), «архітектурний» білок HMG-1(Y), та білки-коактиватори р300 та CBP [9]. У свою чергу, чимало вірусів, включаючи і ВІЛ, містять у своїх регуляторних ділянках послідовності, подібні до регуляторних послідовностей промоторів як самих ІФН (IRE), так і ІФН-стимульованих генів (ISRE) [10]. Відповідно такі вірусні послідовності, як і клітинні IRE та ISRE, зв'язують загальні фактори, що експресуються клітинами. Встановлено також, що латентність та експресія багатьох вірусів, у тому числі і ВІЛ, окрім ТФ клітин хазяїна, знаходяться під контролем білків — продуктів певних вірусних генів. Тому, напевне, існують і загальні або взаємопов'язані регуляторні шляхи дії цих двох класів регуляторних молекул [11].

У даному огляді робиться спроба аналізу численних випадків участі одних і тих самих клі-

тинних ТФ і кодованих вірусом регуляторних білків у процесах транскрипції генів ІФН та ІФН-індукованих генів, з одного боку, і вірусної репродукції, — з другого, на прикладі однієї з найвивченіших на даний час вірусних моделей — інфекції ВІЛ-1.

Інтеграція ДНК ВІЛ та роль білка НМГ-І(У). При проникненні в клітину ВІЛ-1 синтезує провірус-комплементарну ДНК. Інтеграція провірусної ДНК є унікальним ензиматичним процесом, який здійснюється всіма ретровірусами та ретротранспозонами [12]. Протягом інтеграції дволанцюгова лінійна вірусна ДНК вбудовується у геном хазяїна в процесі, що каталізується кодовою вірусом інтегразою. Механізм вбудовування включає в себе ряд нуклеофільних атак, перша з яких вилучає дві термінальні основи з 3'-кінців довгих термінальних повторів ((long terminal repeat, LTR, див. далі), а друга вбудовує вірусну ДНК у геном хазяїна. До здійснення останнього процесу залучено клітинний білок НМГ-І(У), який, хоча і не є в повному розумінні ТФ, але, впливаючи на активність інших ТФ, бере безпосередню участь у транскрипційній активації ряду цитокінових і вірусних генів [13], включаючи й гени ІФН І типу. В цьому випадку НМГ-І(У) сприяє утворенню енхансеосоми вказаних генів, змінюючи конформацію ДНК у місці свого контакту з нею [13, 14]. Існують дані стосовно того, що цей білок може також виступати антагоністом репресії генів, яку здійснює гістон H1, діючи на хромосомну архітектуру [15], тобто відігравати роль універсального компонента практично в усіх випадках генної експресії еукаріотів.

У разі вбудовування ДНК ВІЛ-1 у геном хазяїна білок НМГ-І(У) разом з білком, що отримав назву VAF, підвищує ефективність інтеграції [16]. В даному випадку роль НМГ-І(У) полягає, вочевидь, як і при утворенні енхансеосоми генів ІФН І типу, у забезпеченні структурних аспектів молекулярного поєднання [17]. Отже, білок НМГ-І(У) можна розглядати як перший приклад використання одного й того ж ТФ у двох процесах — транскрипції генів ІФН І типу і репродукції ВІЛ.

Регуляція транскрипції ВІЛ-1: послідовність LTR. Подальша транскрипція геному ВІЛ-1 регулюється комплексом взаємовідносин між клітинними ТФ і вірусними регуляторними білками, які разом взаємодіють з уже згадуваним *cis*-регуляторним елементом ДНК провірусу ВІЛ-1 — послідовністю LTR [18, 19]. Послідовності ДНК у складі LTR, які залучені до експресії вірусних генів, знаходяться всередині ділянок U3 та R і поділяються на корові промоторні елементи, енхансер, модуляторні та негативні регуляторні елементи, а також

елемент, який відповідає на кодований вірусом трансактиваторний білок Tat (TAR) [20, 21].

LTR містить ділянки взаємодії з багатьма клітинними ТФ, діючими як позитивно, так і негативно. Присутність або відсутність таких ТФ може визначати процес реплікації ВІЛ-1 в інфікованих клітинах, а баланс між інгібіторними ТФ хазяїна, з одного боку, і стимулюючими клітинними та/або вірусними білковими ТФ, — з другого, визначає кінцевий результат реплікації і патогенезу ВІЛ-1 [22]. При цьому, як зараз вважається, найпомітнішу роль у функціонуванні LTR відіграють такі клітинні ТФ, як NF-κB, NF-AT, AP-1 та Sp1.

Фактори NF-κB, NF-AT, ATF-2 та Sp1. Транскрипція генів ВІЛ-1 починається із взаємодії енхансерної області LTR ВІЛ-1 з фактором NF-κB [23, 24]. Фактор NF-κB бере участь в активації великої кількості генів, включаючи гени цитокінів, поверхневих клітинних рецепторів, а також гени білків деяких вірусів [25, 26]. З огляду на тему даної роботи суттєвим видається те, що саме фактор NF-κB зараз вважається первинним активатором транскрипції генів ІФН І типу [27].

На зв'язок між індукцією генів ІФН і ТФ, які беруть участь у регуляції енхансера ВІЛ, і, зокрема, NF-κB, прямо вказують результати вивчення дії рекомбінантного ІФН та вірусу Сендай на монобластодні клітини U937 [28]. Далі було встановлено, що NF-κB індукується при активації первинних Т-клітин людини [29], до того ж його у великих кількостях знаходять у клітинах культур моноцитів, а ці два типи клітин, як відомо, є головними мішенями ВІЛ-1.

Роль NF-κB у контролі над транскрипцією LTR ВІЛ-1 з'ясовано після того, як була знайдена пряма кореляція між підвищенням ДНК-зв'язуючої активності цього фактора та регульованої LTR транскрипційної активності при активації Т-клітин. Показано, що індукція ДНК-зв'язуючої активності NF-κB у Т-клітинах і моноцитах веде до зростання транскрипційної експресії, яка здійснюється під контролем LTR [30]. До того ж функціонування послідовностей ДНК LTR, що відповідають сайтам зв'язування NF-κB, напряду залежить від базальної активності NF-κB у відповідній клітинній лінії [31].

NF-κB — це гетеродимерний білок, складений з різних комбінацій ТФ сімейства Rel (див. докладно огляд [8]). Найдетальніше охарактеризовано формою NF-κB на даний час є гетеродимер, до складу якого входять білки p50 та Rel-A (p65) [32, 33]. Характерно, що саме ця форма бере участь у регуляції експресії як генів ІФН І типу, так і LTR ВІЛ-1.

Дупліковані послідовності зв'язування NF-κB зберігаються в клінічних ізолятах ВІЛ-1, як і в адаптованих до культури клітин штаммах. Поодиноким елементом зв'язування NF-κB знайдено також і в складі ВІЛ-2 [20].

У Т-клітинах, стимульованих за допомогою форболміростатацетату (РМА), ДНК-сайти зв'язування NF-κB діють синергічно з сайтами зв'язування ще одного із згаданих ТФ, що беруть участь у регуляції процесу вірусної експресії в інфікованих клітинах при взаємодії з LTR ВІЛ-1, — фактора NF-AT [34, 35]. Встановлено, що NF-AT є цитоплазматичним, специфічним до Т-клітин ТФ, який з'єднується з представниками сімейства AP-1 і, можливо, NF-κB/Rel білків для активації транскрипції [36]. Щодо фактора AP-1, то цей ТФ, що є субодиницею фактора NF-AT, також присутній в усіх клітинах і регулює експресію ряду генів ранньої відповіді на мітогенні стимули [37].

Виявилось, що ці ТФ мають відношення також і до регуляції експресії ІФН. Відомо, що фактор NF-AT складається з двох компонентів: NF-ATр, який передіснує в цитозолі, та ядерного компонента — вже згаданого фактора AP-1 [38]. Цей фактор теж має певне відношення до експресії генів ІФН. Так, показано, що всередині промотора гена ІФН-γ у положенні між -108 та -40 знаходяться два консервативних регуляторних елементи, найбільш проксимальний з яких містить у своєму складі сайти зв'язування для AP-1 та фактора CREB/ATF. При цьому доведено, що саме ці ТФ відіграють головну роль у контрольованій експресії гена ІФН-γ [39].

AP-1-зв'язуючі елементи, які відповідають на вплив форболових ефірів, локалізовані також і нижче старту ініціації транскрипції в області U5 LTR ВІЛ-1, де вони отримали назву DSE. Ці елементи можуть взаємодіяти з білками cFos та JunD, а також, як і в першому випадку, проводять активаційні сигнали від протеїнкінази С (PKC) до LTR. Показано, що DSE теж зв'язують AP-1-подібні білки сімейства CREB/ATF, серед яких ідентифіковано фактор ATF-2 [40], здійснюючи таким чином активацію LTR ще й сигналами від cAMP-залежної протеїнкінази А (PKA) [40, 41]. Характерно, що саме згадані вище протеїнкінази — PKA та PKC, безпосередньо беруть участь у двох незалежних шляхах передачі сигналів, які приводять до індукції ІФН I типу [42—44]. В той же час, як відомо, фактор ATF-2, специфічно зв'язуючись з доменом PRDIV промотору гена ІФН-β, відіграє одну з ключових ролей в регуляції експресії цього гена [45].

Енхансерна ділянка гена ІФН-γ (С3) зв'язує

субодиницю c-Rel фактора NF-κB. На додаток до цього вказана ділянка виявила часткову гомологію з ДНК сайту зв'язування фактора NF-AT, а також 3'-половиною консенсусного сайту зв'язування фактора NF-κB [46]. У цих же досліджах прямо показано участь NF-AT у складі транскрипційного комплексу гена ІФН-γ.

У промоторній області гена ІФН-γ людини і миші ідентифіковано два повтори консенсусної послідовності АТТТССпТ, що дістали назви Р1 та Р2. При цьому прямо показано, що ці повтори є сайтами зв'язування NF-AT [47]. Таким чином, наведені вище дані доводять, що фактори NF-AT, AP-1 та ATF-2, поряд з NF-κB, беруть безпосередню участь як у процесах регуляції експресії ІФН, так і реплікації ВІЛ-1.

Механізм регуляції вірусної реплікації в тому чи іншому випадку залежить, зокрема, і від типу клітин. Так, серед елементів ДНК, ідентифікованих як позитивно діючі чинники при базальній транскрипції ВІЛ-1, дуже ефективними у Т-клітинах є елементи, що відповідають на фактори NF-κB та NF-AT, у той час як в первинних моноцитах найдієвішими є елементи TATA та елементи, які відповідають на фактори NF-κB та Sp1 [48]. Вважається, що цей останній ТФ може забезпечувати генну експресію, стабілізуючи зв'язування інших ТФ [49].

Sp1 регулює активність великої кількості еукариотичних генів, а також ранні гени ВІЛ-1 та SV40. Він зв'язується з трьома GC-багатими послідовностями, що знаходяться відразу ж вище TATA елемента (ділянка корового промотору LTR від -78 до -46). З іншого боку, виявилось, що в ділянках ISRE промоторів ІФН-індукованих генів HLA-B, HLA-C та HLA-G існують CG-багаті послідовності, з якими зв'язується фактор Sp1 [50]. Доведено також взаємодію Sp1 з ISRE, що знаходиться в складі промоторів деяких інших ІФН-індукованих генів [51—53]. Таким чином, і в даному випадку простежується залежність активації транскрипції генів ІФН і реплікації ВІЛ від наявності одних і тих же клітинних ТФ.

Можна зауважити, що згадані вище ТФ загалом відзначаються достатньою універсальністю щодо участі в експресії різноманітних генів у клітинах. Однак існують і приклади взаємодії LTR ВІЛ-1 з ТФ більш «вузького» призначення, головною функцією яких є регуляція експресії генів ІФН I типу — сімейством інтерферонових регуляторних факторів (IRF).

LTR та ТФ сімейства IRF. Одними з перших виявлених ТФ, здатних до зв'язування з регуляторними послідовностями промоторів ІФН — IRE і

ІФН-стимульованих генів — ISRE, були IRF. Найповніше охарактеризовані представники сімейства цих факторів — IRF-1 та IRF-2 — спочатку вивчалися у зв'язку з їхньою участю в транскрипційній регуляції гена ІФН- β людини [54—56]. Останнім часом сімейство IRF значно поповнилося і на сьогодні включає додатково фактори IRF-3, IRF-4/Pip/ICSAT, IRF-5, IRF-6, IRF-7, ІФН-стимульований генний фактор 3 (ISGF-3) та фактор ICSBP [57—62]. Слід також зазначити, що послідовність, яка кодує аналог клітинних IRF — фактор vIRF, знайдено в геномі вірусу герпесу людини (HHV8), зв'язаного з саркомою Капоші [63]. Представники сімейства IRF, окрім регуляції експресії ІФН, беруть участь у таких клітинних процесах, як відповідь на патоген, цитокинова сигналізація, апоптоз та клітинна проліферація [64—69].

Оскільки IRF беруть участь у регуляції експресії генів ІФН і ІФН-індукованих генів, то, таким чином, ці фактори залучені до захисту від вірусної інфекції. Однак роль білків сімейства IRF у вірусній інфекції виявляється складною і неоднозначною, тому що противірусна активність ІФН є неоднаковою у різних випадках інфекції в залежності від природи вірусу [70]. Яке ж відношення ці ТФ мають до регуляції репродукції ВІЛ?

При вивченні одного з ТФ сімейства IRF — ICSBP — було показано, що ВІЛ-1-інфекція в клітинах моноцитів людини U937, які експресували цей штучно сконструйований білок, у складі якого був відсутній регуляторний домен, значно пригнічується [71]. Це засвідчує, що даний ТФ поряд з іншими відіграє певну роль у репродукції ВІЛ-1. До того ж, оскільки ICSBP зв'язується з послідовностями ISRE, ці дослідження були непрямым свідченням того, що послідовності ISRE (або ISRE-подібні послідовності) знаходяться в складі геному ВІЛ-1. Раніше існування таких послідовностей було виявлено в R-U5 області LTR ВІЛ-1, а ділянка їхньої локалізації отримала назву DBF1 [72].

Окрім добре вивченої області LTR ВІЛ-1, розміщеної вище сайту ініціації транскрипції у ділянці U3, включаючи й сайти зв'язування NF- κ B, важливе значення має і транскрибована 5'-нетрансльована лідируюча область (5'-UTR) послідовності LTR. Вона містить сайти зв'язування для таких ТФ, як згадані вище AP-1, NF- κ B, NF-AT, Sp1, і, як виявилось, для IRF [73]. При цьому встановлено, що мутації в цих сайтах зв'язування тісно пов'язані з вірусною відповіддю на клітинні активаційні сигнали, викликаючи зниження транскрипції LTR і пригнічення вірусної реплікації. Таким чином, IRF разом з іншими ТФ можуть безпосередньо впливати на процес транскрипції LTR.

LTR та білки-коактиватори p300 і CBP. До складу енхансосоми генів ІФН I типу поряд з дійсними ТФ входять також білки — коактиватори транскрипції: білок-коактиватор CREB (CBP) та білок p300 [74]. Останнім часом зроблено висновок щодо важливості цих білків для ефективної експресії генів ІФН [75].

Активація генів ВІЛ-1 пов'язана з залежною від ацетилювання перебудовою нуклеосоми в районі сайту старту транскрипції. При цьому в процесі ацетилювання велику роль відіграє взаємодія трансактиваторного білка ВІЛ — Tat (див. далі) із згаданими вже транскрипційними коактиваторами — білками p300 та CBP, що мають, як було недавно встановлено, ацетилтрансферазну активність [76]. Таким чином, і в разі коактиваторних білків спостерігається відмічена вище подвійна участь у регуляції експресії генів ІФН I типу і реплікації ВІЛ.

Перелік клітинних ТФ, які беруть участь у регуляції здійснюваної LTR генної експресії, не обмежується вищезгаданими, а включає ще й такі, як LEF-1 (TCF-1 α), UBP-1/LBP-1, UBP-2a і STF/NF1 та ін. [77—80]. Однак на сьогоднішній час відомості, які б дозволили пов'язати дію цих ТФ з регуляцією експресії ІФН, відсутні.

Поряд з усіма клітинними ТФ, про які йшлося вище, в регуляції транскрипції генів ВІЛ беруть участь також білки вірусного походження. Виходячи з мети даного огляду розглянемо можливі взаємозв'язки між дією цих білків та експресією генів ІФН та ІФН-індукованих генів.

Білки — трансактиватори ВІЛ-1. До таких білків відносяться білки Tat та Rev. За допомогою білка Tat відбувається наступний після NF- κ B рівень контролю транскрипції генів ВІЛ-1. Цей білок підвищує здійснювану LTR генну експресію і є необхідним для високопродуктивної експресії всіх вірусних генів [81, 82]. Вже згадувана на початку послідовність TAR, яку він контролює, існує у вигляді як ДНК, так і РНК, причому функціональною вона є лише у формі РНК [83].

Сам білок Tat (молекулярна маса 15 кДа) має три функціональних домени: амінокінцеву амфіпатичну α -спіраль (елементи такого типу знайдено в структурі багатьох активаторів транскрипції), цистеїн-багатий домен, важливий для димеризації, та основний домен, що відповідає за ядерну локалізацію і зв'язування з РНК ділянки TAR [84].

Відомо, що білок Tat секретується інфікованими клітинами на зовнішню клітинну поверхню. Недавно було встановлено, що позаклітинний Tat може активувати шляхи проведення міжклітинних сигналів, які контролюються клітинною поверхнею.

Ці шляхи, в свою чергу, призводять до активації NF-κB і далі NF-κB-залежних генів [85]. У цьому зв'язку слід згадати описану вище роль NF-κB у PRDII-залежній вірусній індукції гена ІФН-β [27, 28, 86], а також, як нещодавно стало відомо, те, що саме цей ТФ, який присутній у цитоплазмі клітин, є первинним активатором транскрипції гена ІФН-β [87]. Це, в свою чергу, дає можливість формально розглядати білок Tat як своєрідний «індуктор» ІФН, дія якого при ВІЛ-інфекції є одним з потенційних шляхів виникнення зазначеної гіперпродукції ендogenous ІФН I типу в організмі ВІЛ-інфікованих.

Далі виявилось, що, окрім активації за допомогою NF-κB, дія Tat хоча й опосередковано, але все ж досить тісно переплетена з регуляторними процесами, які здійснюють ІФН I типу. Так, показано, що вже згадувана ІФН-індукована протеїнкіназа PKR, яка активується за допомогою дволанцюгової РНК, здатна зв'язувати і фосфорилувати Tat. При цьому Tat та PKR можуть взаємодіяти один з одним в умовах *in vitro* і *in vivo* [88]. У свою чергу Tat може пригнічувати як активність цього ферменту, так і його активацію. Вважається, що така взаємодія забезпечує потенційний механізм, за допомогою якого ВІЛ може пригнічувати систему ІФН і в той же час PKR може брати участь в репродукції ВІЛ-1.

Для ширшого висвітлення загальної картини зв'язку PKR з вірусною репродукцією при ВІЛ-1-інфекції слід додати, що активація NF-κB білком Tat у ході інфекційного процесу здійснюється саме за допомогою згаданої PKR, причому остання бере участь у деградації інгібіторної субодиниці NF-κB — білка IκB [89]. До того ж PKR здатна, димеризуючись, утворювати в умовах *in vitro* специфічні комплекси з РНК TAR [90]. Такому комплексоутворенню сприяє дволанцюгова вторинна структура TAR РНК. Це можна розглядати як ще один приклад тісного взаємозв'язку дії системи ІФН-індукованих генів з системою реплікації ВІЛ.

Характерно, що Tat-активована транскрипція може відбуватися на гетерологічних елементах ТА-ТАА, незалежних від сайтів зв'язування TAR та Sp1, або інших послідовностей LTR. При цьому Tat підвищує ініціацію транскрипції за допомогою механізму, подібному до механізму дії всіх специфічних до послідовності ТФ [91]. З огляду на те, що гени ІФН I типу містять у складі своїх регуляторних елементів ТАТАА-послідовності (див. докладно огляд [8]), не виключено, що саме взаємодія таких послідовностей з Tat може бути відповідальною за інший шлях здійснення гіперпродукції ІФН при ВІЛ-інфекції.

Посттранскрипційний рівень регуляції експресії генів ВІЛ-1 забезпечується вірусним білком Rev. Він індуктує експресію структурних білків ВІЛ-1 і таким чином вводить цей вірус в останню, цитопатичну, фазу реплікаційного циклу. Існують дані, які вказують на те, що Rev регулює експресію генів ВІЛ-1 шляхом втручання в нормальний шлях процесингу і транспорту еукаріотичних мРНК [92]. Як і Tat, Rev також взаємодіє з високоспецифічною *cis*-діючою послідовністю, що в цьому випадку отримала назву RRE (Rev response element) [93].

І на цьому етапі вірусної репродукції можна спостерігати зв'язок ВІЛ-інфекції з дією системи ІФН. Так, встановлено, що білок — продукт ІФН-індукованого гена 9—27 виступає як клітинний фактор — антагоніст функції Rev, пригнічуючи таким чином репродукцію ВІЛ-1 [94].

Висновки. Підсумовуючи викладене вище, можна зробити висновки, що: 1) у ВІЛ-1-інфікованих клітинах низка одних і тих же клітинних ТФ бере участь у двох паралельно перебігаючих процесах — транскрипції генів ІФН та ІФН-індукованих генів, з одного боку, і вірусної репродукції, — з іншого; 2) білки — трансактиватори ВІЛ — Tat та Rev, чинять суттєвий вплив на транскрипцію генів ІФН та ІФН-індукованих генів.

В результаті численних досліджень проявів противірусної дії ІФН були встановлені також і деякі механізми, за допомогою яких ряд вірусів долають вказану противірусну дію [95—97]. Щодо ВІЛ-інфекції, то в цьому випадку, як уже згадувалося, відмічається гіперпродукція ІФН I типу.

У контексті описаної вище участі ряду одних і тих самих клітинних та вірусних ТФ у процесах синтезу ІФН та репродукції ВІЛ слід чекати досить складної картини як конкурентних, так і синергидних взаємовідносин між усіма компонентами промоторів генів, які беруть участь в обох згаданих процесах. Саме такі взаємовідносини можуть у певній мірі бути відповідальними за уникнення ВІЛ на стадії репродукції противірусної дії системи ІФН.

Відомо, що більшість (якщо не всі) ТФ, у тому числі і згадані вище, потребують для свого переходу від латентної до активної форми етапу активації, яка може здійснюватися шляхом вилучення білка, маскуючого дію ТФ, модифікацією (фосфорилуванням) ТФ або ж формуванням гомо- або гетеромерних транскрипційних комплексів [98]. Таке різноманіття шляхів активації ТФ, у свою чергу, дає теоретичну підставу для розробки нових шляхів терапевтичного втручання в перебіг ВІЛ-інфекції за допомогою підсилення (або ж, навпаки,

пригнічення) в інфікованих клітинах рівнів певних ТФ, пов'язаних саме з експресією генів ІФН I типу.

A. V. Karpov

Regulation of the type I interferon genes and interferon-inducible genes. The relationship with the viral reproduction under HIV-infection

Summary

A comparative data analysis concerning the simultaneous participation of the group of cellular and viral protein transcription factors in the regulation of induced expression of the type I interferons (α - and β -IFNs) genes and some IFN-inducible genes as well as in the regulation of HIV reproduction in infected cells is given. On basis of the data presented the conclusion is made about the expediency of the search of the therapeutic ways influencing HIV-infection by modulation of the certain transcription factors involved in the type I IFN genes expression.

A. B. Карпов

Регуляція генів інтерферонів I типу та інтерферон-індуцируємих генів. Св'язь з вірусною репродукцією при ВІС-інфекції

Резюме

Проведен сравнительный анализ данных относительно одновременного участия группы клеточных и вирусных белковых транскрипционных факторов в регуляции индуцированной экспрессии генів інтерферонів I типу (α - і β -ІФН), а также некоторых ІФН-індуцируємих генів, с одной стороны, и регуляции репродукции ВІС в инфицированных клетках, — с другой. Исходя из приведенных данных сделан вывод о целесообразности поиска путей терапевтического вмешательства в течение ВІС-инфекции с помощью модуляции уровней определенных транскрипционных факторов, связанных с экспрессией генів ІФН I типа.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Staeheli P. Interferon-induced proteins and the antiviral state // *Adv. Virus Res.*—1990.—38.—P. 147—200.
2. Gilmour K. C., Reich N. C. Signal transduction and activation of gene transcription by interferon // *Gene Expression.*—1995.—5.—P. 1—18.
3. Tossing G. The role of endogenous interferon- α in HIV infection and autoimmune diseases — an overview // *Interferons: Biological activities and clinical efficacy* / Eds C. Aul, W. Schneider — Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1997.—P. 14—25.
4. Johnston M. I., Hoth D. F. Present status and future prospects for HIV therapies // *Science.*—1993.—260.—P. 1286—1293.
5. Fauci A. S. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy // *Science.*—1993.—262.—P. 1011—1018.
6. Baca L. M., Genis P., Kalvakolanu D., Sen G., Meltzer M. S., Zhou A., Silverman R., Gendelman H. E. Regulation of interferon- α -inducible cellular genes in human immunodeficiency virus-infected monocytes // *J. Leukoc. Biol.*—1994.—55.—P. 299—309.

7. Карпов О. В. Регуляція генів інтерферонів I типу та інтерферон-індукованих генів. 1. Організація промоторних регуляторних послідовностей // *Биополимеры и клетка.*—1998.—14.—С. 223—230.
8. Карпов О. В. Регуляція генів інтерферонів I типу та інтерферон-індукованих генів. 2. Білкові фактори промоторних транскрипційних комплексів // *Биополимеры и клетка.*—1999.—15.—С. 467—480.
9. Parekh B. S., Maniatis T. Virus infection leads to localized hyperacetylation of histones H3 and H4 at the IFN- β promoter // *Mol. Cell.*—1999.—3.—P. 125—129.
10. Thornton A. M., Buller R. M., DeVico A. L., Wang I. M., Ozato K. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 and vaccinia virus infection by a dominant negative factor of the interferon regulatory factor family expressed in monocytic cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1996.—93.—P. 383—387.
11. Vicenzi E., Poli G. Regulation of HIV expression by viral genes and cytokines // *J. Leukoc. Biol.*—1994.—56.—P. 328—334.
12. Hindmarsh P., Leis J. Reconstitution of concentered DNA integration with purified components // *Adv. Virus Res.*—1999.—52.—P. 397—410.
13. Yie J., Liang S., Merika M., Thanos D. Intra- and intermolecular cooperative binding of high-mobility-group protein I(Y) to the β -interferon promoter // *Mol. and Cell. Biol.*—1997.—17.—P. 3649—3662.
14. Maniatis T., Whittemore L. A., Du W., Fan C. M., Keller A. D., Palombella V., Thanos D. Positive and negative control of human interferon- α gene expression // *Transcriptional regulation* / Eds S. L. McKnight, K. R. Yamamoto—New York: Cold Spring Harbor Lab. press, 1992.—Pt 2.—P. 1193—1220.
15. Strick R., Laemmli U. K. SARs are cis DNA elements of chromosome dynamics: synthesis of a SAR repressor protein // *Cell.*—1995.—83.—P. 1137—1148.
16. Hindmarsh P., Leis J. Retroviral DNA integration // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*—1999.—63.—P. 836—843.
17. Farnet C. M., Bushman F. D. HIV-1 cDNA integration: requirement of HMG I(Y) protein for function of preintegration complexes *in vitro* // *Cell.*—1997.—88.—P. 483—492.
18. Gaynor R. Cellular transcription factors involved in the regulation of HIV-1 gene expression // *AIDS.*—1992.—6.—P. 347—363.
19. Antoni B. A., Stein S. B., Rabson A. B. Regulation of human immunodeficiency virus infection: implications for pathogenesis // *Adv. Virus Res.*—1994.—43.—P. 53—145.
20. Garcia J. A., Gaynor R. B. The human immunodeficiency virus type-1 long terminal repeat and its role in gene expression // *Progr. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.*—1994.—49.—P. 157—193.
21. Jones K. A., Peterlin B. M. Control of RNA initiation and elongation at the HIV-1 promoter // *Annu. Rev. Biochem.*—1994.—63.—P. 717—743.
22. Reddy E. P., Dasgupta P. Regulation of HIV-1 gene expression by cellular transcription factors // *Pathobiology.*—1992.—60.—P. 219—224.
23. Roulston A., Lin R., Beauparlant P., Wainberg M. A., Hiscott J. Regulation of human immunodeficiency virus type 1 and cytokine gene expression in myeloid cells by NF- κ B/Rel transcription factors // *Microbiol. Rev.*—1995.—59.—P. 481—505.
24. Webster G. A., Perkins N. D. Transcriptional cross talk between NF- κ B and p53 // *Mol. and Cell. Biol.*—1997.—19.—P. 3485—3495.
25. Beg A., Baldwin A. S. The I κ B proteins: regulators of Rel/NF- κ B transcription factors // *Genes Devel.*—1993.—7.—P. 2064—2070.

26. Liou H. C., Baltimore D. Regulation of NF- κ B/rel transcriptional factor and I κ B inhibitor system // *Curr. Opin. Cell Biol.*—1993.—5.—P. 477—487.
27. Lenardo M. J., Fan C.-M., Maniatis T., Baltimore D. The involvement of NF- κ B in β -interferon gene regulation reveals its role as a widely inducible mediator of signal transduction // *Cell.*—1989.—57.—P. 287—294.
28. Hiscott J., Alper D., Cohen L., Leblanc J. F., Sportza L., Wong L., Xanthoudakis S. Induction of human interferon gene expression is associated with a nuclear factor that interacts with the NF- κ B site of the human immunodeficiency virus enhancer // *J. Virol.*—1989.—63.—P. 2557—2566.
29. Kang S. M., Tran A. C., Grilli M., Lenardo M. J. NF-kappa B subunits regulation in nontransformed CG4+ T lymphocytes // *Science.*—1992.—256.—P. 1452—1456.
30. Grilli M., Chiu J.-S., Lenardo M. J. NF- κ B and Rel: participants in a multifunctional transcriptional regulatory system // *Int. Rev. Cytol.*—1993.—143.—P. 1—62.
31. Chen B. K., Feinberg M. B., Baltimore D. The κ B sites in the human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat enhance virus replication yet are not absolutely required for viral growth // *J. Virol.*—1997.—71.—P. 5495—5504.
32. Baueerle P. A., Baltimore D. NF- κ B ten years after // *Cell.*—1996.—87.—P. 13—20.
33. Baueerle P. A., Henkel T. Function and activation of NF- κ B in the immune system // *Annu. Rev. Immunol.*—1994.—12.—P. 141—179.
34. Stevenson M., Stanwick T. L., Dempsey M. P., Lamonica C. A. HIV-1 replication is controlled at the level of T cell activation and proviral integration // *EMBO J.*—1990.—9.—P. 1551—1560.
35. Du W., Thanos D., Maniatis T. Mechanisms of transcriptional synergism between distinct virus-inducible enhancer elements // *Cell.*—1993.—74.—P. 887—898.
36. Nolan G. P. NF-AT-AP-1 and Rel-bzip: hybrid vigor and binding under the influence // *Cell.*—1994.—77.—P. 795.
37. Franza B. L., Raucher F. J., Josephs S. F., Curran T. The fos complex and fos-related antigens recognize sequence elements that contain AP-1 binding sites // *Science.*—1988.—239.—P. 1150—1153.
38. Rooney J. W., Hodge M. R., McCaffrey P. G., Rao A., Glimcher L. H. A common factor regulates both Th1- and Th2-specific cytokine gene expression // *EMBO J.*—1994.—13.—P. 625—633.
39. Penix L. A., Sweetser M. T., Weaver W. M., Hoeffler J. P., Kerppola T. K., Wilson C. B. The proximal regulatory element of the interferon-gamma promoter mediates selective expression in T cells // *J. Biol. Chem.*—1996.—271.—P. 31964—31972.
40. Kagnoff M. F., Roebuck K. A. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection and expression in intestinal epithelial cells: role of protein kinase A and C pathways in HIV-1 transcription // *J. Infect. Dis.*—1999.—179.—Suppl. 3.—S444—S447.
41. Rabbi M. F., Saifuddin M., Gu D. S., Kagnoff M. F., Roebuck K. A. U5 region of the human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat contains TRE-like cAMP-responsive elements that bind both AP-1 and CREB/ATF proteins // *Virology.*—1997.—233.—P. 235—245.
42. Neldolesi M. F., Friedman R. M., Kohn L. D. An interferon-induced increase in cyclic AMP levels precedes the establishment of the antiviral state // *Biochim. and Biophys. Res. Commun.*—1977.—79.—P. 239—243.
43. Nishizuka Y. Turnover of inositol phospholipids and signal transduction // *Science.*—1984.—225.—P. 1365—1370.
44. Thacore H. R., Lin H.-Y., Davis P. I., Schoenl M. Effect of protein kinase C inhibitors on interferon- β production by viral and non-viral inducers // *J. Gen. Virol.*—1990.—71.—P. 2833—2839.
45. Du W., Maniatis T. An ATF/CREB element is required for virus induction of the human interferon- β gene // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1992.—89.—P. 2150—2154.
46. Sica A., Dorman L., Viggiano V., Cippitelli M., Ghosh P., Rice N., Young H. A. Interaction of NF- κ B and NFAT with the interferon- γ promoter // *J. Biol. Chem.*—1997.—272.—P. 30412—30420.
47. Campbell P. M., Pimm J., Ramassar V., Halloran P. F. Identification of a calcium-inducible, cyclosporine sensitive element in the IFN-gamma promoter that is a potential NFAT binding site // *Transplantation.*—1996.—61.—P. 933—939.
48. Moses A. V., Ibanez S., Gaynor R., Ghazal P., Nelson J. A. Differential role of long terminal repeat control elements for the regulation of basal and Tat-mediated transcription of the human immunodeficiency virus in stimulated and unstimulated primary human macrophages // *J. Virol.*—1994.—68.—P. 298—307.
49. Jones K. R., Khadonaga J. T., Luciv P. A., Tjian R. Activation of the AIDS retrovirus promoter by the cellular transcription factor Sp1 // *Science.*—1986.—232.—P. 755—759.
50. Gobin S. J., van Zutphen M., Woltman A. M., van den Elsen P. J. Transactivation of classical and nonclassical HLA class I genes through the IFN-stimulated response element // *J. Immunol.*—1999.—163.—P. 1428—1434.
51. Kuhlen K. L., Samuel C. E. Mechanism of interferon action: functional characterization of positive and negative regulatory domains that modulate transcriptional activation of the human RNA-dependent protein kinase Pkr promoter // *Virology.*—1999.—254.—P. 182—195.
52. Chen C. J., Lin T. T., Shively J. E. Role of interferon regulatory factor-1 in the induction of biliary glycoprotein (cell CAM-1) by interferon-gamma // *J. Biol. Chem.*—1996.—271.—P. 28181—28188.
53. Zhou Z. H., Chaturvedi P., Han Y. L., Aras S., Li Y. S., Kolattukudy P. E., Ping D., Boss J. M., Ransohoff R. M. IFN-gamma induction of the human monocyte chemoattractant protein (hMCP)-1 gene in astrocytoma cells: functional interaction between an IFN-gamma-activated site and a GC-rich element // *J. Immunol.*—1998.—160.—P. 3908—3916.
54. Fujita T., Sakakibara J., Sudo Y., Miyamoto M., Kimura Y., Taniguchi T. Evidence for a nuclear factor(s), IRF-1, mediating and silencing properties to human IFN- β gene regulatory elements // *EMBO J.*—1988.—7.—P. 3397—3405.
55. Harada H., Fujita T., Miyamoto M., Kimura Y., Maruyama M., Furia A., Miyata T., Taniguchi T. Structurally similar but functionally distinct factors, IRF-1 and IRF-2, bind to the same regulatory elements of IFN and IFN-inducible genes // *Cell.*—1989.—58.—P. 729—739.
56. Au W. C., Moore P. A., Lowther W., Juang Y. T., Pitha P. M. Identification of a member of the interferon regulatory factor family that binds to the interferon-stimulated response element and activates expression of interferon-induced genes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1995.—92.—P. 11657—11661.
57. Zhang L., Pagano J. S. IRF-7, a new interferon regulatory factor associated with Epstein-Barr virus latency // *Mol. and Cell. Biol.*—1997.—17.—P. 5748—5757.
58. Grant C. E., Vasa M. Z., Deeley R. G. cIRF-3, a new member of the regulatory factor (IRF) family that is rapidly and transiently induced by dsRNA // *Nucl. Acids Res.*—1995.—23.—P. 2137—2146.
59. Fu X.-Y., Schindler C., Improta T., Aebersold R., Darnell J. E., Jr. The proteins of ISGF-3, the interferon- α -induced transcription activator, define a gene family involved in signal

- transduction // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1992.—89.—P. 7840—7843.
60. Muller M., Laxton C., Briscoe J., Schondler C., Improta J. E., Darnell J. E., Stark G. R., Kerr J. M. Complementation of a mutant cell line: central of the 91 kDa polypeptide of ISGF3 in the interferon- α and γ signal transduction pathways // EMBO J.—1994.—12.—P. 4221—4228.
 61. Eisenbeis C. F., Singh H., Storb U. Pip, a novel IRF family member, is a lymphoid-specific, PU.1-dependent transcriptional activator // Genes Dev.—1995.—9.—P. 1377—1387.
 62. Nguyen H., Hiscott J., Pitha P. M. The growing family of interferon regulatory factors // Cytokine Growth Factor Rev.—1997.—8.—P. 293—312.
 63. Russo J. J., Bohenzky R. A., Chien M.-C., Chen J., Yan M., Maddalena D., Parry J. P., Peruzzi D., Eidelman I. S., Chang Y., Moore P. Nucleotide sequence of the kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8) // Proc. Nat. Acad. Sci USA.—1996.—93.—P. 14862—14867.
 64. Sen G. C., Ranshoff R. M. Interferon-induced antiviral actions and their regulation // Adv. Virus Res.—1993.—42.—P. 57—102.
 65. Kamijo R., Harada H., Matsuyama T., Bosland M., Gerecitano J., Shapiro D., Le J., Koh S. I., Kimura T., Green S. J., Mak T. W., Taniguchi T., Vilcek I. Requirement for transcription factor IRF-1 in NO synthetase induction in macrophages // Science.—1994.—263.—P. 1612—1615.
 66. Tanaka N., Ishihara M., Kitagawa M., Harada H., Kimura T., Matsuyama T., Lamphier M. S., Aizawa S., Mak T. W., Taniguchi T. Cellular commitment to oncogene-induced transformation or apoptosis is dependent on the transcription factor IRF-1 // Cell.—1994.—77.—P. 829—839.
 67. Tamura T., Ishihara M., Lamphier M. S., Tanaka N., Oishi I., Aizawa S., Matsuyama T., Mak T. W., Taki S., Taniguchi T. An IRF-1-dependent pathway of DNA damage-induced apoptosis in mitogen-activated T lymphocytes // Nature.—1995.—376.—P. 596—599.
 68. Vaughan P. S., Aziz F., Wijnen A. J. Activation of a cell-cycle regulated histone gene by the oncogenic transcription factor IRF-2 // Nature.—1995.—377.—P. 362—365.
 69. Tanaka N., Ishihara M., Lamphier M. S., Nozawa H., Matsuyama T., Mak T. W., Aizawa S., Tokino T., Oren M., Taniguchi T. Cooperation of the tumour suppressors IRF-1 and p53 in response to DNA damage // Nature.—1996.—382.—P. 816—818.
 70. De Maeyer E., De Maeyer-Guignard J. Interferons and other regulatory cytokines.—New York: John Wiley and Sons, 1988.—P. 24—28.
 71. Thornton A. M., Buller R. M., DeVico A. L., Wang I. M., Ozato K. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 and vaccinia virus infection by a dominant negative factor of the interferon regulatory factor family expressed in monocytic cells // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1996.—93.—P. 383—387.
 72. El Kharroubi A., Verdin E. Protein-DNA interaction within DNase I-hypersensitive sites located downstream of the HIV-1 promoter // J. Biol. Chem.—1994.—269.—P. 19916—19924.
 73. Al-Harthi L., Roebuck K. A. Human immunodeficiency virus type-1 transcription: role of the 5'-untranslated leader region // Int. J. Mol. Med.—1998.—1.—P. 875—881.
 74. Kim T. K., Kim T. H., Maniatis T. Efficient recruitment of TFIIB and CBP-RNA polymerase II holoenzyme by an interferon- β enhanceosome *in vitro* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1998.—95.—P. 12191—12196.
 75. Falvo J. V., Parekh B. S., Lin C. H., Fraenkel E., Maniatis T. Assembly of a functional beta interferon enhanceosome is dependent on ATF-2-c-jun heterodimer orientation // Mol. Cell Biol.—1999.—52.—P. 397—410.
 76. Marzio G., Giacca M. Chromatin control of HIV-1 gene expression // Genetica.—1999.—106.—P. 125—130.
 77. Travis A., Amsterdam A., Belanger C., Grosschedl R. LEF-1, a gene encoding a lymphoid-specific protein with a HMG domain, regulates T-cell receptor α enhancer function // Genes Dev.—1991.—5.—P. 880—894.
 78. Jones K. R., Luciv P. A., Duchange N. Structural arrangements of transcription control domains within the 5'untranslated leader regions of the HIV-1 and HIV-2 promoters // Genes Dev.—1988.—2.—P. 1101—1114.
 79. Garcia J. A., Harrich D., Pearson L., Mitsuyasu R., Gaynor R. Functional domains required for Tat-induced transcriptional activation of the HIV-1 long terminal repeat // EMBO J.—1988.—7.—P. 3143—3147.
 80. Kato H., Horikoshi M., Roeder R. G. Repression of HIV-1 transcription by a cellular protein // Science.—1991.—251.—P. 1476—1479.
 81. Wong-Staal F., Haseltine W. A. Regulatory genes of human immunodeficiency viruses // Mol. Gen. Med.—1992.—2.—P. 189—219.
 82. Felber B. K., Pavlakis G. N. Molecular biology of HIV-1: positive and negative regulatory elements important for virus expression // AIDS.—1993.—7.—S51—S62.
 83. Cullen B. R., Malim M. H. The HIV-1 Rev protein: prototype of a novel class of eukaryotic post-transcriptional regulators // Trends Biochem. Sci.—1991.—16.—P. 346—350.
 84. Ruben S., Perkins A., Purcell K., Joung K., Sia R., Burghoff B., Haseltine W. A., Rosen C. A. Structural and functional characterization of human immunodeficiency virus tat protein // J. Virol.—1989.—63.—P. 1—8.
 85. Blazquez M. V., Macho A., Ortiz C., Lucena C., Lopez-Cabrera M., Sanchez-Madrid F., Munoz E. Extracellular HIV type 1 Tat protein induces CD69 expression through NF- κ B activation: possible correlation with cell surface Tat-binding proteins // AIDS Res. Hum. Retroviruses.—1999.—15.—P. 1209—1218.
 86. Visvanathan K. V., Goodbourn S. Double-stranded RNA activates binding of NF κ B to an inducible element in the human β -interferon promoter // EMBO J.—1989.—8.—P. 1129—1138.
 87. Whiteside S. T., King P., Goodbourn S. A truncated form of the IRF-2 transcription factor has the properties of a post-induction repressor of interferon- β gene expression // J. Biol. Chem.—1994.—269.—P. 27059—27065.
 88. McMillan N. A., Chun R. F., Siderovski D. P., Galabru J., Toone W. M., Samuel C. E., Mak T. W., Hovanessian A. G., Jeang K. T., Williams B. R. HIV-1 Tat directly interacts with the interferon-induced, double-stranded RNA-dependent kinase, PKR // Virology.—1995.—213.—P. 413—424.
 89. Demarchi F., Gutierrez M. I., Giacca M. Human immunodeficiency virus type 1 tat protein activates transcription factor NF- κ B through the cellular interferon-inducible, double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR // J. Virol.—1999.—73.—P. 7080—7086.
 90. Carpick B. W., Graziano V., Schneider D., Maitra R. K., Lee X., Williams B. R.G. Characterization of the solution complex between the interferon-induced, double-stranded RNA-activated protein kinase and HIV-1 trans-activating region RNA // J. Biol. Chem.—1997.—272.—P. 9510—9516.
 91. Roebuck K. A., Rabbi M. F., Kagnoff M. F. HIV-1 Tat protein can transactivate a heterologous TATAA element independent of viral promoter sequences and the trans-activation response element // AIDS.—1997.—11.—P. 139—146.
 92. Cullen B. R., Malim M. H. The HIV-1 Rev protein: prototype

- of a novel class of eukaryotic post-transcriptional regulators // *Trends Biochem. Sci.*—1991.—16.—P. 346—350.
93. Cullen B. R. Regulation of HIV-1 gene expression // *FASEB J.*—1991.—5.—P. 2361—2368.
94. Constantoulakis P., Campbell M., Felber B. K., Nasioulas G., Afonina E., Pavlakis G. N. Inhibition of Rev-mediated HIV-1 expression by an RNA binding protein encoded by the interferon-inducible 9—27 gene // *Science.*—1993.—259.—P. 1314—1318.
95. Cayley P. J., Davies J. A., McCullagh K. G., Kerr I. M. Activation of the ppp(A2'p)nA system in interferon-treated, herpes simplex virus-infected cells and evidence for novel inhibitors of the ppp(A2'p)nA-dependent RNase // *Eur. J. Biochem.*—1984.—143.—P. 165—174.
96. Fu X.-Y., Schindler C., Improta T., Aebersold R., Darnell J. E., Jr. The proteins of ISGF-3, the interferon- α -induced transcription activator, define a gene family involved in signal transduction // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1992.—89.—P. 7840—7843.
97. Jacobs B. L., Langland J. O. When two strands are better than one: the mediators and modulators of the cellular responses to double-stranded RNA // *Virology.*—1996.—219.—P. 339—349.
98. Calkhoven F., Geert A. B. Multiple steps in the regulation of transcription factor level and activity // *Biochem. J.*—1996.—317.—P. 329—342.

УДК 245:577.214.625:577.218
Надійшла до редакції 23.05.2000