

ISSN 2224-5308

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ

Х А Б А Р Л А Р Ы

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА
СЕРИЯСЫ**



**СЕРИЯ
БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ**



**SERIES
OF BIOLOGICAL AND MEDICAL**

2 (314)

НАУРЫЗ – СӘУІР 2016 ж.

МАРТ – АПРЕЛЬ 2016 г.

MARCH – APRIL 2016

1963 ЖЫЛДЫҢ ҚАҢТАР АЙЫНАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ИЗДАЕТСЯ С ЯНВАРЯ 1963 ГОДА
PUBLISHED SINCE JANUARY 1963

ЖЫЛЫНА 6 РЕТ ШЫҒАДЫ
ВЫХОДИТ 6 РАЗ В ГОД
PUBLISHED 6 TIMES A YEAR

АЛМАТЫ, ҚР ҰҒА
АЛМАТЫ, НАН РК
ALMATY, NAS RK

Б а с р е д а к т о р

ҚР ҰҒА академигі

Ж. А. Арзықұлов

Р е д а к ц и я а л қ а с ы:

биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Айтхожина Н.А.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Байгулин И.О.** (бас редактордың орынбасары); биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Берсімбаев Р.И.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаева Н.К.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Күзденбаева Р.С.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Рахышев А.Р.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Ақшолақов С.К.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Алшынбаев М.К.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Березин В.Э.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Ботабекова Т.К.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Қайдарова Д.Р.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**; биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Огарь Н.П.**; мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рахыпбеков Т.К.**

Р е д а к ц и я к ең е с і:

Абжанов Архат (Бостон, АҚШ); **Абелев С.К.** (Мәскеу, Ресей); **Лось Д.А.** (Мәскеу, Ресей); **Бруно Луненфелд** (Израиль); доктор, проф. **Харун Парлар** (Мюнхен, Германия); философия докторы, проф. **Стефано Перни** (Кардиф, Ұлыбритания); **Саул Пуртон** (Лондон, Ұлыбритания); **Сапарбаев Мурат** (Париж, Франция); **Сарбассов Дос** (Хьюстон, АҚШ); доктор, проф. **Гао Энджун** (Шэньян, ҚХР)

Главный редактор

академик НАН РК

Ж. А. Арзыкулов

Редакционная коллегия:

доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Н.А. Айтхожина**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **И.О. Байтулин** (заместитель главного редактора); доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Р.И. Берсимбаев**; доктор биол. наук, проф., академик НАН РК **Н.К. Бишимбаева**; доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Р.С. Кузденбаева**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **А.Р. Рахисhev**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **С.К. Акшулаков**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.К. Алчинбаев**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Э. Березин**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.К. Ботабекова**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Д.Р. Кайдарова**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**; доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Н.П. Огарь**; доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.К. Рахыпбеков**

Редакционный совет:

Абжанов Архат (Бостон, США); **С.К. Абелев** (Москва, Россия); **Д.А. Лось** (Москва, Россия); **Бруно Луненфельд** (Израиль); доктор, проф. **Харун Парлар** (Мюнхен, Германия); доктор философии, проф. **Стефано Перни** (Кардиф, Великобритания); **Саул Пуртон** (Лондон, Великобритания); **Сапарбаев Мурат** (Париж, Франция); **Сарбассов Дос** (Хьюстон, США); доктор, проф. **Гао Энджун** (Шэньян, КНР)

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская». ISSN 2224-5308

Собственник: РОО «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5546-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год

Тираж: 300 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28, ком. 219, 220, тел. 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2016

Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75

Editor in chief

Zh.A. Arzykulov,
academician of NAS RK

Editorial board:

N.A. Aitkhozhina, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **I.O. Baitulin**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK (deputy editor); **R.I. Bersimbayev**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **N.K. Bishimbayeva**, dr. biol. sc., prof., academician of NAS RK; **R.S. Kuzdenbayeva**, dr. med. sc., prof., academician of NAS RK; **A.R. Rakhishev**, dr. med. sc., prof., academician of NAS RK; **S.K. Akshulakov**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **M.K. Alchinbayev**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **V.E. Berezin**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **T.K. Botabekova**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **D.R. Kaidarova**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK; **N.P. Ogar**, dr. biol. sc., prof., corr. member of NAS RK; **T.K. Rakhypbekov**, dr. med. sc., prof., corr. member of NAS RK

Editorial staff:

Abzhanov Arkhat (Boston, USA); **S.K. Abelev** (Moscow, Russia); **D.A. Los** (Moscow, Russia); **Bruno Lunenfeld** (Israel); **Harun Parlar**, dr., prof. (Munich, Germany); **Stefano Perni**, dr. phylos., prof. (Cardiff, UK); **Saparbayev Murat** (Paris, France); **Saul Purton** (London, UK); **Sarbassov Dos** (Houston, USA); **Gao Endzhun**, dr., prof. (Shenyang, China)

News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.
ISSN 2224-5308

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of information and archives of the Ministry of culture and information of the Republic of Kazakhstan N 5546-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 300 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of. 219, 220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,
<http://nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz>

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2016

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 2, Number 314 (2016), 125 – 137

TOR SIGNALLING IN PLANTS

A. P. Kravchenko, R. I. Bersimbaev

SRI of Cell biology and Biotechnology,
L. N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan.
E-mail: alena.enu.kz@gmail.com

Key words: AtTOR, TOR complex 1, *Arabidopsis thaliana*, AtRaptor, AtLST8, S6K1, PP2A.

Abstract. Plant growth is remarkably plastic and coordinated by the complex of signalling pathways in response to changing environmental conditions. Among known signalling pathways in eukaryotic organisms, TOR (Target of Rapamycin) signalling is the central component of perception and transduction of exogenous environmental signals and coordinates the cell growth and whole organism. The various manipulating with TOR complex components in *Arabidopsis thaliana* showed the key role of TOR signalling pathway in regulation of protein translation and metabolism, and also its involvement in other biological processes such as embryogenesis, meristem activation, root and leave growth, flowering and senescence. In this review it is showed recent research in plant TOR signalling field.

УДК 581.1

TOR-СИГНАЛИЗАЦИЯ У РАСТЕНИЙ

А. П. Кравченко, Р. И. Берсимбаев

НИИ Клеточной биологии и биотехнологии,
Евразийского национального университета им. Л. Н. Гумилева, Астана, Казахстана

Ключевые слова: AtTOR, TOR комплекс 1, *Arabidopsis thaliana*, AtRaptor, AtLST8, S6K1, PP2A.

Аннотация. Рост растений отличается пластичностью и координируется множеством сигнальных путей в ответ на изменяющиеся условия окружающей среды. Среди известных сигнальных путей у эукариотических организмов, TOR (Target of Rapamycin) сигнализация является центральным компонентом восприятия и трансдукции экзогенных сигналов окружающей среды и координирует рост клеток и целого организма. Различные манипуляции с компонентами TOR комплекса у *Arabidopsis thaliana* указывают на ключевую роль TOR сигнального пути в регуляции синтеза белка и метаболизма, а также его участие в других биологических процессах, таких как эмбриогенез, активация меристем, рост корней и листьев, цветение и старение. В этом обзоре приведены последние данные исследований в области TOR-сигнализации у растений.

Введение. Несмотря на принадлежность к общей группе эукариот, растения эволюционировали как многоклеточные организмы независимо от животных со своими специфическими механизмами координации пролиферации клеток и клеточного роста. В отличие от животных, растения как автотрофные организмы используют неорганические питательные вещества и свет как источник пищи. В то время как у животных тело формируется строго во время эмбриогенеза или развития личинок, у растений гибкий и часто неопределенный характер роста с образованием новых органов на протяжении всей их жизни. Новые корни, листья и цветы воспроизводятся из уникальных структур, называемых меристемами, которые содержат плюрипотентные стволовые клетки [1].

Сигнальная система передачи питательных веществ у растений имеет свои особенности. Очень гибкая модель роста растений позволяет им справляться с нехваткой воды, света и минеральных веществ в почве координируя генетические программы, которые позволяют им перенаправить энергетические ресурсы и питательные вещества конкретным метаболическим процессам [2, 3].

В течение всего жизненного цикла множество сигнальных путей контролируют рост растений в ответ на внутренние и внешние сигналы окружающей среды. Понимание того, как разные сигнальные пути интегрированы общие механизмы и координируют рост растений остается одним из важных вопросов в биологии растений.

TOR сигнальный путь является консервативным среди эукариот и выполняет общую главную функцию для всех организмов: координирует рост и развитие путем регуляции различных клеточных процессов, таких как аутофагия, трансляция, транскрипция, биогенез рибосом, метаболическая адаптация в ответ на наличие питательных веществ, факторов роста и энергии [4-8]. TOR киназа выступает в качестве центрального компонента этой сигнальной системы и посредством нескольких белков – партнеров образует мультибелковые комплексы [9].

Настоящий обзор посвящен анализу опубликованных работ в последние годы в области TOR сигнализации у растений, ее функциям и механизмам регуляции процессов роста и пролиферации клеток, а также метаболизма растений.

Структура и функции TOR сигнальной системы у эукариот. Основным компонентом TOR сигнальной системы является высоко консервативная TOR протеинкиназа семейства фосфатидилинозитольных киназ (PIKK), которая состоит из нескольких консервативных доменов. mTOR киназа была идентифицирована в 1994–1995 годах тремя независимыми исследовательскими группами, которые выделили белок размером 289kD [4, 5].

Впервые ген TOR был идентифицирован у мутантного штамма *Saccharomyces cerevisiae*, обладавшего устойчивостью к рапамицину. Рапамицин является антибиотиком группы макролидов, выделенным из штамма *Streptomyces hygroscopicus*, который был найден в почвенном образце на острове Пасхи. Первоначально рапамицин планировалось использовать как противогрибковый препарат, однако исследования показали, что рапамицин подавляет иммунитет и обладал выраженным антипролиферативным действием в культуре клеток. Так, рапамицин блокировал активацию Т-клеток путем ингибирования перехода Т-клеток в S-фазу клеточного цикла [9, 10].

Дальнейшее изучение механизмов действия рапамицина привело к абсолютно неожиданным результатам. Оказалось, что рапамицин ингибирует клеточный белок, которому ученые дали название – TOR (мишень рапамицина, англ. *target of rapamycin*) [11].

На рисунке 1 представлена структура TOR белка, которая включает до 20 tandemных повторов HEAT-последовательностей (Huntington/elongation factor 3/PP2A subunit/TOR1), FAT домен, FRB область, киназный домен и FATC(C-terminal FAT) терминальный домен [12].

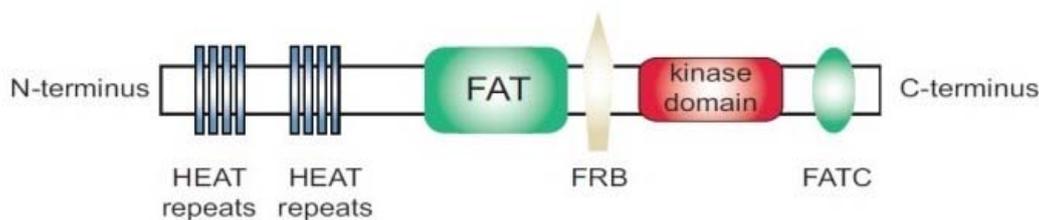


Рисунок 1 – Структура TOR белка

В N-концевой области располагаются HEAT-последовательности, которые представляют собой две антипараллельные α -спирали отвечающие за белок-белковые взаимодействия в многокомпонентных белковых комплексах [13].

FRB-домен известный также, как FKBP12(FK506-binding protein of 12)-рапамицин связанный домен обуславливает взаимодействия mTOR и рапамицина [14]. Рапамицин способен связываться с внутриклеточным рецепторным белком – FKBP12, образуя комплекс, который при взаимодействии с FRB-доменом mTOR, ингибирует активность mTOR сигнального пути [15].

На С-терминальном конце располагаются киназный домен, FATC и FAT домены. Киназный домен отвечает за фосфорилирование основных субстратов mTOR – 4E-BP1 (eIF4E-binding protein) и S6K1 (ribosomal S6 kinase1) [16]. Молекулярные взаимодействия между FATC и FAT доменами определяют активность фосфоинозитид родственных киназ - PIKK (phosphoinositide kinase-related kinases).

С момента первоначального открытия рапамицина был достигнут значительный прогресс в изучении биологических механизмов его воздействия на ткани млекопитающих. Воздействие рапамицином приводило к изменениям в размере и пролиферации клеток, снижению трансляции мРНК. Данный эффект рапамицина явно указывал, что он ингибирует ключевой регулятор клеточного роста у млекопитающих. Так, дальнейшие исследования показали, что именно TOR киназа чувствительна к рапамицину и в составе сложных белковых комплексов служит центральным регулятором клеточных процессов в ответ на наличие питательных веществ и факторов окружающей среды.

В клетках дрожжей и млекопитающих TOR киназа формирует по крайней мере два структурно и функционально различных комплекса TOR комплекс 1 (TOR Complex1, TORC1) и TOR комплекс 2 (TOR Complex2, TORC2), которые регулируют рост и обмен веществ клетки (рисунок 2) [9].

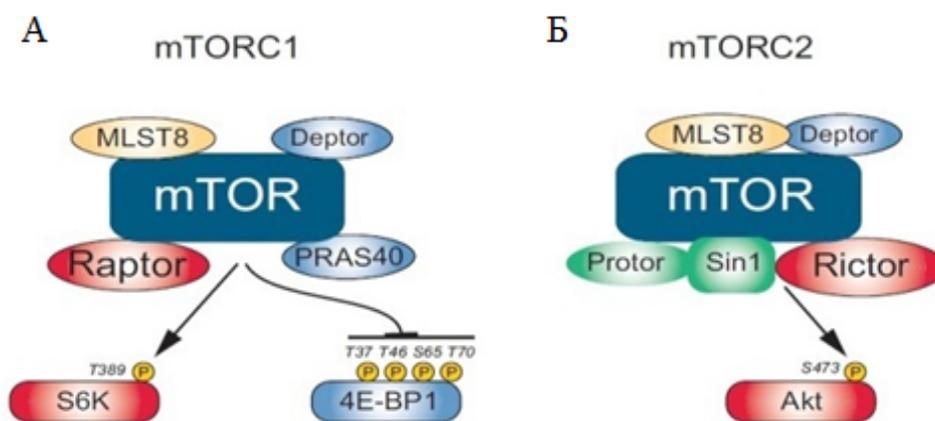


Рисунок 2 – Структура mTOR комплекса 1(А) и mTOR комплекса 2(Б) у млекопитающих

У млекопитающих mTOR киназа связывается с белками Raptor (Regulatory-associated protein of mTOR), mLST8 (Lethal with sec-13 protein 8), PRAS40 (Proline-rich AKT substrate 40kDa) и Deptor (DEP-domain containing mTOR-interacting) образует рапамицин-чувствительный TOR комплекс 1, который активируется в ответ на факторы роста, инсулин, аминокислоты и энергетический статус клетки [4].

Белок Raptor отвечает за сборку комплекса в целом и взаимодействие TORC1 с субстратами. Роль mLST8 в mTORC1 пока еще не вполне ясна, так по данным Guertin и коллег, отсутствие данного белка не отражается на активности комплекса *in vivo* [17]. PRAS40 регулирует киназную активность mTORC1 путем ингибирования связывания Raptor с субстратом. Deptor также негативно регулирует активность комплекса, взаимодействуя с mTOR. После активации mTORC1 фосфорилирует PRAS40 и Deptor, что приводит к ослаблению их взаимодействия с комплексом и как следствие активирует данный сигнальный путь [18, 19].

Так mTOR белок контролирует трансляцию белка посредством регуляции факторов инициации и элонгации. Инициация трансляции является одним из лимитирующих этапов в синтезе белка, который требует присутствия комплекса факторов инициации 4F (eIF4F) на 5' кэп структуре мРНК. TORC1 регулирует трансляцию белка посредством фосфорилирования и последующей инактивацией репрессора трансляции 4E-связывающего белка (4E-BP), что способствует сборке комплекса эукариотических факторов инициации трансляции eIF4F [20].

Кроме того, mTOR регулирует трансляцию фосфорилированием и активацией S6 киназы 1 и 2 (S6K1 и 2). Активированная S6K1 фосфорилирует или связывает несколько белков, включая

эукариотический фактор элонгации 2 (eEF2K), S6K1 Aly/REF (SKAR), ядерный кэп-связывающий белок размером 80 кДа (CBP80) и eIF4B, что способствует регуляции инициации и элонгации трансляции [21,22]. Помимо этого, S6K1 и S6K2 активируются во время митоза [23].

Более того, mTOR также контролирует трансляцию белка посредством регуляции биогенеза рибосом. mTOR участвует в синтезе компонентов рибосом, регулируя экспрессию и процессинг пре-рибосомальных РНК, экспрессию рибосомальных белков и синтез 5S рибосомальной РНК [24]. Процесс рибосомального биогенеза включает несколько этапов [25] и определяется не только скоростью синтеза рибосомальных компонентов, но и ядерным импортом рибосомальных белков, сбором рибосом в ядрышко и их экспортом в цитоплазму [26, 27]. Недавние исследования показали, что mTOR совместно с белком ядерных пор RanBP2 (Ran Binding Protein 2) регулирует ядерный транспорт рибосомальных белков [28].

В состав mTOR комплекса 2 входят mTOR, Rictor (Rapamycin insensitive companion of mTOR), SIN1 (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein), mLST8, Deptor и Protor (Protein observed with rictor-1) белки [9, 29, 30].

TOR комплекс 2 контролирует пространственную организацию роста клеток, регулируя структуру и полярность цитоскелета, а также гликолиз, гликогенез, липогенез и глюконеогенез посредством Akt фосфорилирования. Выживание клеток, пролиферация и метаболизм зависят от активности Akt, которая позитивно регулирует выше названные процессы, путем фосфорилирования различных эффекторов [4, 20].

Кроме того, mTORC2 регулирует организацию актинового цитоскелета. Именно нокдаун по mTORC2, а не по mTORC1 прекращает полимеризацию актина и клеточное распластывание при добавлении ростовых факторов сыворотки [20].

Активность mTORC2 зависит от уровня глюкозы, при этом аминокислотное голодание не влияет на его киназную активность. Исследования показали, что клеточный баланс АТФ контролирует основную киназную активность mTORC2 и фосфорилирование Akt по Thr-450 сайту [31].

Обобщая имеющиеся в литературе данные, можно сказать, что активность комплекса mTORC1 определяет рост клеток (их размер) в ответ на поступление аминокислот, ростовых факторов и изменение энергетического ресурса. Под контролем mTORC1 находятся процессы трансляции, транскрипции, биогенеза рибосом и аутофагии.

В отличие от млекопитающих, где TOR белок кодируется одним геном, у *Saccharomyces cerevisiae* было идентифицировано два гомолога TOR гена (TOR1 и TOR2) [33-35]. Они модулируют рост клеток в зависимости от уровня питательных веществ посредством функционального регулирования белкового синтеза, необходимого для перехода клетки из G1 в S фазу клеточного цикла. Это регулирование происходит за счет активации эукариотического фактора инициации трансляции eIF4F и РНК-полимераз I и III. Другие функции TOR были также описаны у почкующихся дрожжей, где TOR1 и TOR2 контролируют метаболизм питательных веществ за счет связывания цитоплазматических транскрипционных факторов, кроме того TOR2 участвует в организации цитоскелета [32].

Основными компонентами TORC1 у дрожжей являются TOR (TOR1 или TOR2), KOG1 и LST8 белки, в то время как ключевыми компонентами TORC2 у дрожжей служат TOR2, AVO1, AVO3 и LST8 белки. TOR2 белок имеет важное значение для жизнеспособности клеток, потому как TOR2 может заменить TOR1 в TORC1, но не может быть замещен TOR1 белком в TORC2 [33-35].

Уже существуют неопровержимые доказательства ведущей роли mTOR в регуляции старения, аутофагии, синтеза белков, регуляции митохондриальных функций и многих других клеточных программ в клетках животных и дрожжей.

Однако в противоположность mTOR сигнальной системы, на данный момент pTOR (plant TOR) сигналинг в клетках растений пока еще слабо изучен.

Гомологи TOR комплекса 1 и его ингибирование у растений. В настоящее время в геноме многих растений идентифицированы гены, кодирующие предполагаемые ортологи TOR белка, в том числе *Arabidopsis thaliana*, кукурузы, риса и некоторых водорослей [36, 37]. Фотосинтезирующие организмы, такие как модельное растение *Arabidopsis thaliana*, содержат один ген, кодирующий TOR белок, что характерно и для других эукариот за исключением дрожжей.

Нуклеотидная последовательность TOR гена у *Arabidopsis thaliana* (AtTOR, At1g50030) на 40% идентична последовательностям TOR генов дрожжей и млекопитающих [38].

Гены, кодирующие два RAPTOR/KOG1 белка, были также идентифицированы у *Arabidopsis thaliana* в двух независимых лабораториях и названы по-разному, что соответствует At3g08850 (AtRaptor 1, AtRaptor 1b) и At5g01770 (AtRaptor 2, AtRaptor 1a) генам [39,40]. Нуклеотидные последовательности данных белков имеют сходство как с KOG1 белком дрожжей, так и RAPTOR белком млекопитающих.

Два гомолога LST8 гена, AtLST8-1(At3g18140) и AtLST8-2(At2g22040), высоко консервативные с последовательностями других эукариот (75%) были обнаружены у *Arabidopsis thaliana*. Из двух генов, кодирующих LST8 белок у *Arabidopsis thaliana*, AtLST8-1 ген экспрессируется на более высоком уровне и во всех органах растения [41].

Тот факт, что у *Arabidopsis thaliana* RAPTOR1 взаимодействует с HEAT повторными областями TOR белка, а LST8-1 непосредственно связывается с FKBP-рапамицин-связывающей областью (FRB) и киназным доменом TOR, указывает что они являются функциональными компонентами TOR сигнализации в клетках растений [41, 42].

Недавние исследования показали, что TOR киназа у *Arabidopsis thaliana* фосфорилирует человеческий фактор инициации трансляции 4E-BP, а также участвует в модуляции фосфорилирования S6K киназы, что подтверждает существование консервативного и функционального TOR комплекса 1 у растений [43, 44].

На сегодняшний день, нет никаких доказательств наличия TOR комплекса 2 у растений, так как ключевые гены, кодирующие компоненты данного комплекса, такие как Rictor и SIN1 отсутствуют в геноме фотосинтезирующих организмов. Однако, растения могут по-прежнему обладать функциональным эквивалентом TOR комплекса 2, хотя его сложные компоненты могут отличаться от тех, что входят в его состав у дрожжей и млекопитающих [45].

Однако, в отличие от млекопитающих и дрожжей, у большинства наземных растений TOR киназа нечувствительна к рапамицину и растения способны расти даже при его высоких концентрациях в среде [38]. Это объясняется тем, что белки семейства FKBP *Arabidopsis thaliana* (AtFKBPs) не способны образовывать тройной комплекс с FRB областью AtTOR в присутствии рапамицина. При этом в трансгенных линиях, экспрессирующих дрожжевой белок ScFKBP12 (*Sc* – *Saccharomyces cerevisiae*), происходило связывание комплекса ScFKBP12-рапамицин с FRB областью AtTOR, что приводило к задержке роста первичного корня и снижению накопления высокомолекулярных полисом [46, 47].

Ввиду неспособности рапамицина ингибировать активность TOR комплекса 1 у растений, прогресс в исследованиях TOR сигнального пути у последних сильно зависит от наличия конкретных и работоспособных инструментов. Недавно группой исследователей были разработаны TOR ингибиторы нового поколения с целью ингибирования TOR сигнального пути эффективнее рапамицина в терапии рака [48]. Все эти новые ингибиторы TOR являются АТФ-конкурентными, так как они нацелены на АТФ-связывающий карман киназного домена и называются ингибиторами активного сайта TOR (asTORis) [49]. Они были отобраны за их специфичность к TOR киназе в экспериментах *in vitro* с широким ассортиментом протеинкиназ [50].

Так как киназный домен TOR гена высоко консервативен, было исследовано влияние АТФ-фазных конкурентных ингибиторов первого и второго поколения, недавно разработанных для TOR киназы человека, на рост *Arabidopsis thaliana*. Было показано, что АТФ-фазные конкурентные ингибиторы в доза-зависимой манере тормозят рост первичных корней и корневых волосков, а также влияют на размер клеток меристематической зоны [51].

Роль TOR сигнализации в росте и развитии растений. Филогенетическая консервативность TOR сигнального пути у дрожжей и животных и его центральная роль в регуляции клеточного роста, предполагает значимую роль TOR сигнализации для всех эукариот, в том числе и растений.

Мутантные линии *tor-1* и *tor-2* показали, что нарушение структуры и функций AtTOR гена приводит к преждевременному прекращению развития эндосперма и эмбриона. При помощи репортерного гена GUS, встроенного в AtTOR ген посредством T-ДНК вставки, было показано, что AtTOR экспрессируется в эмбрионе, эндосперме и во всех первичных меристемах растения, при этом экспрессия в дифференцированных клетках не наблюдалась [38].

Если в клетках млекопитающих экспрессия TOR гена наблюдается во всех типах тканей [52], то у *Arabidopsis* TOR ген экспрессируется не повсеместно. Возможно, это связано с тем, что процесс роста зрелых клеток растений происходит за счет расширения вакуоли и клеточной стенки, когда как процесс роста клеток других эукариотических организмах включает синтез цитозольных компонентов [2]. Тем не менее, исследования показали, что активность TOR киназы также связана с модификацией клеточных стенок и развитием корневых волосков у *Arabidopsis thaliana* [53].

Мутации в киназном домене AtTOR имеют большую функциональную значимость и отражаются на ходе эмбриогенеза, постэмбриональном развитии и уровне экспрессии 45S рРНК. Так мутантные линии имеющие выраженные дефекты киназного домена характеризовались летальностью эмбриона на стадии 16-32 клеточного зародыша, при этом избыточная экспрессия полноразмерного TOR гена или киназного домена вызывала нарушения в развитии меристем, органов растений, продолжительности цветения и старения [54].

Имеются данные, что уровень экспрессии AtTOR гена положительно коррелирует с ростом, урожайностью семян и устойчивостью к осмотическому стрессу. Сильное подавление экспрессии AtTOR гена индуцибельной РНК-интерференцией приводит к остановке роста проростков, что, как и в случае действия гормона абсцизовой кислоты приводит к раннему старению [55].

Меристемы охватывают ствольные клетки и клетки-предшественники, которые поддерживают постэмбриональный рост всех органов растений. Недавние исследования показали, что TOR сигнальный путь контролирует активацию и становление корневых меристем в ответ на фотосинтез и глюкоза-опосредованный сигнал посредством гликолиза и митохондриального биоэнергетического аппарата [44].

Нарушение функций компонентов TORC1 комплекса также приводит к изменениям в росте и развитии растений. Последние исследования показали, что мутации в гене *AtLST8-1* влияют на вегетативный рост и развитие растений [41].

RAPTOR/KOG1 белок является обязательным партнером TOR киназы и его гомологи были идентифицированы в геноме риса и *Arabidopsis thaliana*. Исследования показали, что Т-ДНК вставка в гене *AtRaptor1* у *Arabidopsis thaliana* приводит к ранней задержке развития эмбриона, тогда как мутантная линия по *AtRaptor2* гену не имеет никаких видимых отклонений в развитии эмбриона и росте растения [39]. Тем не менее, результаты других исследований показали, что мутантные линии по двум генам *AtRaptor* характеризуются нормальным эмбриональным развитием, но при этом они не способны поддерживать постэмбриональный меристема опосредованный рост. Нарушение функций *AtRaptor1* гена приводит к широкому спектру пороков в развития растения, что проявляется в росте и структуре первичного корня и задержке образования листовых пластинок [40]. В сравнении, нокаут гена *Kog1*, гомолога *Raptor* белка у дрожжей *S.cerevisiae*, приводит к летальности эмбриона [9], а нокаун экспрессии гена *Raptor* в клетках млекопитающих посредством РНК интерференции значительно снижает активность TOR комплекса 1 [30].

Очевидно, что влияние активности TOR киназы на фенотипические признаки растений сопровождается сложными изменениями в метаболизме и клеточных процессах, поддерживающих гомеостаз клетки.

Растения, обладающие условной пониженной экспрессией AtTOR гена, характеризовались значительными изменениями в экспрессии генов клеточного цикла, модификации клеточной стенки и старения, а также изменениями в уровне транскриптов и метаболитов [56].

Недавние исследования открыли новый субстрат TOR киназы у растений- E2Fa транскрипционный фактор, который необходим для активации S-фазы клеточного цикла. Глюкоза-опосредованный TOR сигналинг контролирует транскрипцию генов, участвующих в первичном и вторичном метаболизмах, клеточном цикле, транскрипции, транспорте и сворачивании белков [44].

Подавление экспрессии TOR гена РНК-интерференцией, химическое ингибирование TOR гена или мутации в LST8 белке приводят к накоплению крахмала, трикарбоновых кислота и триглицеридов [41, 44, 55, 56]. Изменения TOR активности также влияет на метаболизм азота с изменением уровня глутамин, нитратов и экспрессией генов, связанных с их метаболизмом [57].

Мутации в гене *AtLST8-1* также приводят к увеличению уровня пролина и глутамин, что говорит о важной роли LST8 белка и TOR комплекса1, соответственно, в регуляции накопления аминокислот у *Arabidopsis th*. Кроме того, белок LST8-1 играет важную роль в регуляции синтеза

мио-инозитола и раффинозы в процессе адаптации растений к росту в условиях длительного светового дня [41].

Значительный рост в уровне свободных аминокислот, наблюдаемый при сниженной TOR активности, возможно, связан с уменьшением частоты синтеза белка, либо вследствие увеличения переработанного белка после активации аутофагии.

Аутофагия является основным катаболическим процессом, при котором клетки заключают свои цитоплазматические компоненты в двумембранные структуры, и направляет их в вакуоли или лизосомы для дальнейшей деградации [58].

У млекопитающих и дрожжей, TOR комплекс 1 фосфорилирует Atg13 киназу, тем самым предотвращая ее связывание с Atg17 и, таким образом, блокируя аутофагию [59].

У *Arabidopsis thaliana* были идентифицированы два предполагаемых ATG13 гомолога [60]. Снижение экспрессии TOR гена приводит к конститутивной активации аутофагии, что предполагает негативную регуляцию аутофагии TOR киназой у *Arabidopsis thaliana* [61].

Гомологи многих предполагаемых TOR регуляторов и субстратов обнаружены в геномах растений. Домены S6K киназы высоко консервативны у растений и животных, более того регуляторные участки фосфорилирования идентифицированные у S6K человека, также присутствуют в последовательности *Arabidopsis*. Геном *Arabidopsis* содержит два гомолога S6 киназы – AtS6K1 (At3g08720) и AtS6K2 (At3g08730). Фосфорилирование сайта Thr388/Thr389 киназы S6K у человека используется в качестве маркера активности TOR киназы. Данный сайт сохраняется и у S6K киназы растений [62, 63].

У дрожжей, основными субстратами TOR комплекса 1 являются Sch9 (функциональный гомолог S6K) и TAP42 / TIP41 (PP2A фосфатаза - взаимодействующий комплекс) [64]. Геном *Arabidopsis* содержит гомологи как TAP42 (AtTAP46), так TIP41 белков [65]. Кроме того, исследования, проведенные на *Schizosaccharomyces pombe*, показали, что TOR2 участвует в регуляции мейоза предположительно посредством фосфорилирования Mei-2 РНК-связывающего белка [66]. Белки класса Mei-2 способствует развитию мейоза у дрожжей. У *Arabidopsis* Mei2-подобные гены (AML) также играют важную роль в регуляции мейоза и вегетативного роста, что предполагает наличие консервативных механизмов контроля мейоза у дрожжей и растений [67]. Однако в настоящее время остается неясным являются ли растительные Mei2-подобные белки субстратом для TOR фосфорилирования.

У растений TOR также регулирует активность PP2A фосфатазы. Впервые данное регулирование было описано у дрожжей, где TAP42 после фосфорилирования TOR комплекс 1, связывается с PP2A для регуляции своей активности. По аналогии с дрожжами и животными, PP2A фосфатаза растений регулирует широкий спектр процессов, связанных с изменением активности белка при серин/треонин фосфорилировании [68].

Несмотря на то, что растения проявляют некоторую общность с животными, внутриклеточная передача сигналов значительно отличается. У животных, рецептор-активируемые киназы PI3Ks класса I играют ключевую роль в активации TOR и продукции фосфоинозитола (PtdIns), который в свою очередь приводит к активации мембран-зависимых PDK киназ. У растений не было обнаружено гомологов PI3Ks киназ, при этом фосфоинозитол (PtdIns) детектируется у растений, что предполагает существование альтернативных механизмов для фосфолипид-зависимой активации TOR киназы [45].

Также в геноме растений отсутствует RTKs (рецепторная тирозинкиназа) [69] и консервативное семейство GPCRs киназ (рецепторы G- белка) [70,71], которые играют ключевую роль в активации TOR в животных. Вместо данных киназ, у растений имеются гормональные сигнальные пути, которые не имеют никаких эквивалентов среди других эукариот [72].

Известно, что основным гормоном роста и развития растений служит ауксин. Исследования Schepetilnikov и др (2013) показали, что ауксин активирует TOR, который в свою очередь регулирует экспрессию ауксин-индуцируемых генов. Кроме того, что ауксин также контролирует множество ключевых регуляторов селективной трансляции белка в пост-транскрипционной фазе [73].

Как известно, TOR контролируют трансляции белка через инициации трансляции в дрожжах и животных, но его роль менее понятна у растений. Ранее было показано, что TOR участвует в активации р70 рибосомальной S6 киназу (S6K) [22]. Неактивная S6K киназа связана с полисомами, при

этом, когда TOR активируется ауксином, он фосфорилирует S6K, что приводит к диссоциации полисом и активации S6K [73]. Однако, посредники передачи сигнала от ауксина к TOR пока неизвестны.

Наши исследования показали, что TOR комплекс 1 также задействован в регуляции метаболизма абсцизовой кислоты АБК [74], что предполагает важную его роль в клеточном ответе растений на солевой стресс.

В целом, на рисунке 3 представлена характеристика TOR сигнального пути у растений.

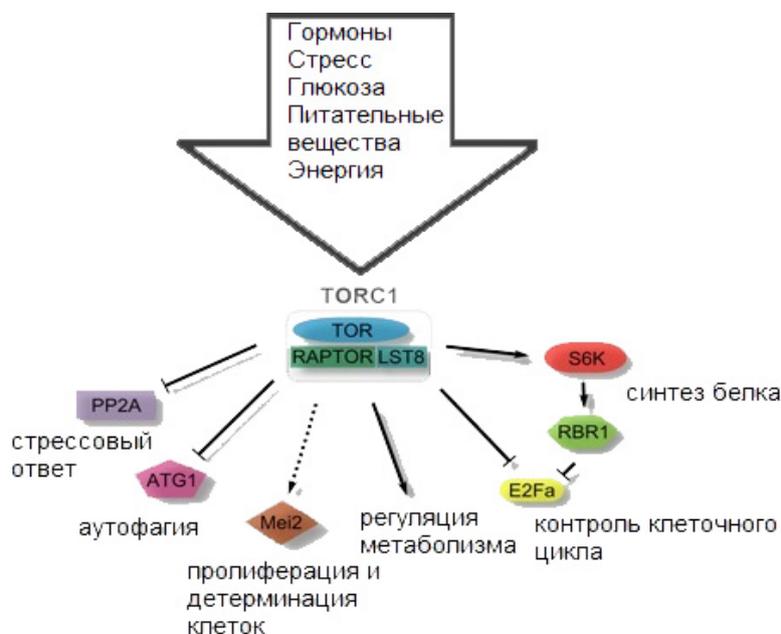


Рисунок 3 – TOR сигнальный путь у растений

Заключение. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что несмотря на различия в строении и стратегии роста у дрожжей, растений и животных, TOR-комплекс играет ключевую роль в координации процессов роста и развития в зависимости от наличия питательных веществ, энергии и внешних сигналов [4, 8].

Геном *Arabidopsis thaliana* кодирует TOR и основные компоненты TOR-комплекса 1. Кроме того, некоторые предполагаемые TOR эффекторы и регуляторы сохраняются. Изменение активности TOR киназы и уровня экспрессии TOR гена приводят к изменениям в росте и развитии растений. Более того, нарушение функций компонентов pTOR комплекса 1, AtRaptor и AtLST8-1, также приводит к задержке вегетативного роста, снижению апикальной доминантности и ненормальному развитию цветка, что подтверждает ключевую роль TOR сигнализации в управлении ростом и развитием растений [45].

Несмотря на последние открытия, молекулярные функции и механизмы регуляции TOR киназы на белковом уровне в растительных клетках остаются малоизученными, что объясняется отсутствием молекулярных и биохимических подходов для определения активности TOR киназы и эмбриональной летальностью *tor null* мутантов у *Arabidopsis thaliana* [75].

Понимание того, как несмотря на различия в строении и стратегии роста у дрожжей, растений и животных, одна протеинкиназа выступает в качестве главного регулятора и модулирует множество клеточных процессов посредством нескольких партнеров и эффекторов в сложных сигнальных сетях остается важным в физиологии растений.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Veit B. Stem cell signalling networks in plants // Plant Mol. Biol. – 2006. – Vol. 60. – P. 793-810.
- [2] Ingram G., Waites R. Keeping it together: co-ordinating plant growth // Plant Biol. – 2006. – Vol. 9. – P. 12-20.
- [3] Wolters H., Jürgens G. Survival of the flexible: hormonal growth control and adaptation in plant development // Nat. Rev. Genet. – 2009. – Vol. 10. – P. 305-317.

- [4] Wullschleger S., Loewith R., Hall M.N. TOR signaling in growth and metabolism // *Cell*. – 2006. – Vol. 124. – P. 471-484.
- [5] Laplante M., Sabatini D.M. mTOR signaling in growth control and disease // *Cell*. – 2012. – Vol. 149. – P. 274-293.
- [6] Robaglia C., Thomas M., Meyer C. Sensing nutrient and energy status by SnRK1 and TOR kinases // *Current Opinion in Plant Biology*. – 2012. – Vol. 15. – P. 301-307.
- [7] Cornu M., Albert V., Hall M.N. mTOR in aging, metabolism, and cancer // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2013. – Vol. 23. – P. 53-62.
- [8] Берсимбай Р.И., Булгакова О.В., Омаров Р.Т., Сарбасов Д. Роль mTOR сигнальной системы в регуляции клеточных функций // *Доклады НАН РК*. – 2010. – № 5. – С. 82-90.
- [9] Loewith R., Jacinto E., Wullschleger S., Lorberg A., Crespo J.L., Bonenfant D., Oppliger W., Jenoe P., Hall, M.N. Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control // *Mol. Cell*. – 2002. – Vol. 10. – P. 457-468.
- [10] Kay J.E., Kromwel L., Doe, S.E., Denyer M. Inhibition of T and B lymphocyte proliferation by rapamycin // *Immunology*. – 1991. – Vol. 72. – P. 544-549.
- [11] Bierer B.E., Jin Y.J., Fruman D.A., Calvo V., Burakoff S.J. FK 506 and rapamycin: molecular probes of T-lymphocyte activation // *Transplant Proc.* – 1991. – Vol. 6. – P. 2850-2855.
- [12] Knutson B.A. Insights into the domain and repeat architecture of target of rapamycin // *J. Struct. Biol.* – 2010. – Vol. 170. – P. 354-363.
- [13] Foster K.G., Fingar D.C. Mammalian target of rapamycin (mTOR) conducting the cellular signaling symphony // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285. – P. 14071-14077.
- [14] Demidenko Z.N., Zubova S.G., Bukreeva E.I., Pospelov V.A., Pospelova T.V., Blagosklonny M.V. Rapamycin decelerates cellular senescence // *Cell Cycle*. – 2009. – Vol. 8. – P. 1888-1895.
- [15] Cao K., Graziotto J.J., Blair C.D., Mazulli J.R., Erdos M.R., Krainc D., Collins F.S. Rapamycin reverses cellular phenotypes and enhances mutant protein clearance in Hutchinson-Gilford progeria syndrome cells // *Science Transl. Med.* – 2011. – Vol. 3. – P. 1-11.
- [16] Yang Q. and Guan Kun-Liang. Expanding mTOR signaling // *Cell Research*. – 2007. – Vol. 17. – P. 666-681.
- [17] Guertin D.A., Stevens D.M., Thoreen C.C., Burds A.A., Kalaany N.Y., Moffat J., Brown M., Fitzgerald K.J., Sabatini D.M. Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKCalpha, but not S6K1 // *Dev. Cell*. – 2006. – Vol. 11. – P. 859-871.
- [18] Hara K., Maruki Y., Long X., Yoshino K., Oshiro N., Hidayat S., Tokunaga C., Avruch J., Yonezawa K. Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action // *Cell*. – 2002. – Vol. 110. – P. 177-189.
- [19] Proud C. Dynamic Balancing: DEPTOR Tips the Scales // *J. Mol. Cell. Bio.* – 2009. – Vol. 1. – P. 61-63.
- [20] Hay N., Sonenberg, N. Upstream and downstream of mTOR // *Genes Dev.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1926-1945.
- [21] Zoncu R., Efeyan A., Sabatini D.M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 21-35.
- [22] Ma X.M., Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 307-318.
- [23] Boyer D., Quintanilla R., Lee-Fruman K.K. Regulation of catalytic activity of S6 kinase 2 during cell cycle // *Mol. Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 307. – P. 59-64.
- [24] Mayer C., Grummt I. Ribosome biogenesis and cell growth: mTOR coordinates transcription by all three classes of nuclear RNA polymerases // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25. – P. 6384-6391.
- [25] Li Z., Lee I., Moradi E., Hung N.J., Johnson A.W., Marcotte E.M. Rational extension of the ribosome biogenesis pathway using network-guided genetics // *PLoS Biol.* – 2009. – Vol. 7(10). – e1000213
- [26] Jakel S., Gorlich D. Importin beta, transportin, RanBP5 and RanBP7 mediate nuclear import of ribosomal proteins in mammalian cells // *EMBO J.* – 1998. – Vol. 17(15). – P. 4491-4502.
- [27] Fromont-Racine M., Senger B., Saveanu C., Fasiolo F. Ribosome assembly in eukaryotes // *Gene*. – 2003. – Vol. 313. – P. 17-42.
- [28] Kazyken D., Kaz Y., Kiyan V., Zhylkibayev A.A., Chen C.H., Agarwal N.K., Sarbassov D. The nuclear import of ribosomal proteins is regulated by mTOR // *Oncotarget*. – 2014. – Vol. 5(20). – P. 9577-93.
- [29] Hara K., Maruki Y., Long X., Yoshino K., Oshiro N., Hidayat S., Tokunaga C., Avruch J., Yonezawa K. Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action // *Cell*. – 2002. – Vol. 110. – P. 177-189.
- [30] Kim D.H., Sarbassov D.D., Ali S.M., King J.E., Latek R.R., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Sabatini D.M. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery // *Cell*. – 2002. – Vol. 110. – P. 163-175.
- [31] Chen C.H., Kiyan V., Zhylkibayev A.A., Kazyken D., Bulgakova O., Page K.E., Bersimbaev R.I., Spooner E., Sarbassov D. Autoregulation of the mechanistic target of rapamycin (mTOR) complex 2 integrity is controlled by an ATP-dependent mechanism // *J Biol Chem*. – 2013. – Vol. 288(38). – P. 27019-30.
- [32] Schmelzle T., Hall M. N. TOR, a central controller of cell growth // *Cell*. – 2000. – Vol. 103. – P. 253-262.
- [33] Kunz J., Henriquez R., Schneider U., Deuter-Reinhard M., Movva N.R., Hall M.N. Target of rapamycin in yeast, TOR2, is an essential phosphatidylinositol kinase homolog required for G1 progression // *Cell*. – 1993. – Vol. 73. – P. 585-596.
- [34] Helliwell S.B., Wagner P., Kunz J., Deuter-Reinhard M., Henriquez R., Hall M.N. TOR1 and TOR2 are structurally and functionally similar but not identical phosphatidylinositol kinase homologues in yeast // *Mol. Biol. Cell*. – 1994. – Vol. 5. – P. 105-118.
- [35] Helliwell S.B., Howald I., Barbet N., Hall M.N. TOR2 is part of two related signaling pathways coordinating cell growth in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics*. – 1998. – Vol. 148. – P. 99-112.

- [36] Agredano-Moreno L., Reyes de la Cruz H., Martínez-Castilla L.P., Sánchez de Jiménez E. Distinctive expression and functional regulation of the maize (*Zea mays* L.) TOR kinase ortholog // *Mol. Biosyst.* – 2007. – Vol. 3. – P. 794-802.
- [37] Crespo J.L., Díaz-Troya S., Florencio F.J. Inhibition of target of rapamycin signaling by rapamycin in the unicellular green alga *Chlamydomonas reinhardtii* // *Plant Physiol.* – 2005. – Vol. 139. – P. 1736-1749.
- [38] Menand B., Desnos T., Nussaume L., Berger F., Bouchez D., Meyer C., Robaglia C. Expression and disruption of the Arabidopsis TOR (target of rapamycin) gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 6422-6427.
- [39] Deprost D., Truong H.N., Robaglia C., Meyer C. An Arabidopsis homolog of RAPTOR/KOG1 is essential for early embryo development // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 326. – P. 844-850.
- [40] Anderson G.H., Velt B., Hanson M.R. The Arabidopsis AtRaptor genes are essential for post-embryonic plant growth // *BMC Biol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 12.
- [41] Moreau M., Azzopardi M., Clement J., Dobrenel T., Marchive C., Renne C., Martin-Magniette M.L., Tacconat L., Renou J.P., Robaglia C., Meyer C. Mutations in the Arabidopsis homolog of LST8/GβL, a partner of the target of Rapamycin kinase, impair plant growth, flowering, and metabolic adaptation to long days // *Plant Cell.* – 2012. – Vol. 24. – P. 463-481.
- [42] Mahfouz M.M., Kim S., Delauney A.J., Verma D.P. Arabidopsis TARGET OF RAPAMYCIN interacts with RAPTOR, which regulates the activity of S6 kinase in response to osmotic stress signals // *Plant Cell.* – 2006. – Vol. 18. – P. 477-490.
- [43] Xiong Y., Sheen J. Rapamycin and glucose-target of rapamycin (TOR) protein signaling in plants // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – P. 2836-2842.
- [44] Xiong Y., McCormack M., Li L., Hall Q., Xiang C., Sheen J. Glucose-TOR signalling reprograms the transcriptome and activates meristems // *Nature.* – 2013. – Vol. 496. – P. 181-186.
- [45] Xiong Y., Sheen J. The role of target of rapamycin signaling networks in plant growth and metabolism. *Plant Physiol.* – 2014. – Vol. 164. – P. 499-512.
- [46] Xu Q., Liang S., Kudla J., Luan S. Molecular characterization of a plant FKBP12 that does not mediate action of FK506 and rapamycin // *Plant J.* – 1998. – Vol. 15. – P. 511-519.
- [47] Sormani R., Yao L., Menand B., Ennar N., Lecampion C., Meyer C., Robaglia, C. *Saccharomyces cerevisiae* FKBP12 binds Arabidopsis thaliana TOR and its expression in plants leads to rapamycin susceptibility // *BMC Plant Biology.* – 2007. – Vol. 7. – P. 26.
- [48] Gerard M., Deleersnijder A., Demeulemeester J., Debyser Z., Baekelandt V. Unraveling the role of peptidyl-prolyl isomerases in neurodegeneration // *Molecular Neurobiology.* – 2011. – Vol. 44. – P. 13-27.
- [49] Dowling R.J., Topisirovic I., Fonseca B.D., Sonenberg N. 2010. Dissecting the role of mTOR: lessons from mTOR inhibitors // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2010. – Vol. 1804. – P. 433-439.
- [50] Liu Q., Kirubakaran S., Hur W., Niepel M., Westover K., Thoreen C.C., Wang J., Ni J., Patricelli M.P., Vogel K., Riddle S., Waller D.L., Traynor R., Sanda T., Zhao Z., Kang S.A., Zhao J., Look A.T., Sorger P.K., Sabatini D.M., Gray N.S. Kinome-wide selectivity profiling of ATP-competitive mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and characterization of their binding kinetics // *Journal of Biological Chemistry.* – 2012. – Vol. 287. – P. 9742-9752.
- [51] Montané M.H., Menand B. ATP-competitive mTOR kinase inhibitors delay plant growth by triggering early differentiation of meristematic cells but no developmental patterning change // *J. Exp. Bot.* – 2013. – Vol. 64. – P. 4361-4374.
- [52] Brown E.L., Albers M. W., Shin T.B., Ichikawa K., Keith C.T., Lane W.S., Schreiber S.L. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex // *Nature.* – 1994. – Vol. 369. – P. 756-758.
- [53] Leiber R-M., John F., Verherbruggen Y., Diet A., Knox J.P., Ringli C. The TOR pathway modulates the structure of cell walls in Arabidopsis // *Plant Cell.* – 2010. – Vol. 22. – P. 1898-1908.
- [54] Ren M., Qiu S., Venglat P., Xiang D., Feng L., Selvaraj G., Datla R. Target of rapamycin regulates development and ribosomal RNA expression through kinase domain in Arabidopsis // *Plant Physiol.* – 2011. – Vol. 155. – P. 1367-1382.
- [55] Deprost D., Yao L., Sormani R., Moreau M., Leterreux G., Nicolai M., Bedu M., Robaglia C., Meyer C. The Arabidopsis TOR kinase links plant growth, yield, stress resistance and mRNA translation // *EMBO Reports.* – 2007. – Vol. 8. – P. 864-870.
- [56] Ren M., Venglat P., Qiu S., Feng L., Cao Y., Wang E., Xiang D., Wang J., Alexander D., Chalivendra S., Logan D., Mattoo A., Selvaraj G., Datla R. Target of Rapamycin signaling regulates metabolism, growth, and life span in Arabidopsis // *Plant Cell.* – 2012. – Vol. 24. – P. 4850-4874.
- [57] Caldana C., Li Y., Leisse A., Zhang Y., Bartholomaeus L., Fernie A.R., Willmitzer L. and Giavalisco P. Systemic analysis of inducible target of rapamycin mutants reveal a general metabolic switch controlling growth in Arabidopsis thaliana // *Plant J.* – 2013. – Vol. 73. – P. 897-909.
- [58] Li F., Vierstra R.D. Autophagy: a multifaceted intracellular system for bulk and selective recycling // *Trends Plant Sci.* – 2012. – Vol. 17. – P. 526-537.
- [59] Jewell J.L., Russell R.C., Guan K.L. Amino acid signalling upstream of mTOR // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 133-139.
- [60] Suttangkakul A., Li F., Chung T., Vierstra R.D. The ATG1/ATG13 protein kinase complex is both a regulator and a target of autophagic recycling in Arabidopsis // *Plant Cell.* – 2011. – Vol. 23. – P. 3761-3779.
- [61] Liu Y., Bassham D.C. TOR is a negative regulator of autophagy in Arabidopsis thaliana // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5. – e11883.
- [62] Turck F., Kozma S., Thomas G., Nagy F. *Saccharomyces cerevisiae* FKBP12 binds Arabidopsis thaliana TOR and its expression in plants leads to rapamycin susceptibility // *Mol. Cell. Biol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 2038-2044.
- [63] Turck F., Zilbermann F., Kozma S., Thomas G., Nagy F. Phytohormones participate in an S6 kinase signal transduction pathway in Arabidopsis // *Plant Physiol.* – 2004. – Vol. 134. – P. 1527-1535.
- [64] Huber A., Bodenmiller B., Uotila A., Stahl M., Wanka S., Gerrits B., Aebersold R., Loewith R. Characterization of the rapamycin-sensitive phosphoproteome reveals that Sch9 is a central coordinator of protein synthesis // *Genes Dev.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1929-1943.

- [65] Harris D., Myrick T., Rundle S. The Arabidopsis homolog of yeast TAP42 and mammalian alpha4 binds to the catalytic subunit of protein phosphatase 2A and is induced by chilling // *Plant Physiol.* – 1999. – Vol. 121. – P. 609-617.
- [66] Alvarez B., Moreno S. Fission yeast Tor2 promotes cell growth and represses cell differentiation // *J Cell Sci.* – 2006. – Vol. 119. – P. 4475-4485.
- [67] Kaur J., Sebastian J., Siddiqi I. The Arabidopsis-me12-like genes play a role in meiosis and vegetative growth in Arabidopsis // *Plant Cell.* – 2006. – Vol. 18. – P. 545-559.
- [68] Uhrig R.G., Labandera A.-M., Moorhead G.B. Arabidopsis PPP family of serine/threonine protein phosphatases: many targets but few engines // *Trends Plant Sci.* – 2013. – Vol. 18. – P. 505-513.
- [69] Bevan M., Walsh S. The Arabidopsis genome: a foundation for plant research // *Genome Res.* – 2005. – Vol. 15. – P. 1632-1642.
- [70] Urano D., Jones A.M. “Round up the usual suspects”: a comment on nonexistent plant G protein-coupled receptors // *Plant Physiol.* – 2013. – Vol. 161. – P. 1097-1102.
- [71] Taddese B., Upton G.J.G., Bailey G.R., Jordan S.R. D., Abdulla N.Y., Reeves P.J. and Reynolds C.A. Do plants contain G protein-coupled receptors? // *Plant Physiol.* – 2014. – Vol. 164. – P. 287-307.
- [72] Vanstraelen M. and Benkova E. Hormonal interactions in the regulation of plant development // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2012. – Vol. 28. – P. 463-487.
- [73] Schepetilnikov M., Dimitrova M., Mancera-Martinez E., Geldreich A., Keller M., Ryabova LA TOR and S6K1 promote translation reinitiation of uORF-containing mRNAs via phosphorylation of eIF3h // *EMBO J.* – 2013. – Vol. 32. – P. 1087-1102.
- [74] Kravchenko A., Citerne S., Jehanno I., Bersimbaev R.I., Veit B., Meyer C., Leprince A.-S. Mutation in the Arabidopsis Lst8 and Raptor genes encoding partners of the TOR complex, or inhibition of TOR activity decrease abscisic acid (ABA) synthesis // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2015. – Vol. 467. – P. 992-997.
- [75] Rexin D., Meyer C., Robaglia C., Veit B. TOR signalling in plants // *Biochem J.* – 2015. – Vol. 470. – P. 1-14.

REFERENCES

- [1] Veit B. Stem cell signalling networks in plants // *Plant Mol. Biol.* 2006. Vol. 60. P. 793-810.
- [2] Ingram G., Waites R. Keeping it together: co-ordinating plant growth // *Plant Biol.* 2006. Vol. 9. P. 12-20.
- [3] Wolters H., Jürgens G. Survival of the flexible: hormonal growth control and adaptation in plant development // *Nat. Rev. Genet.* 2009. Vol. 10. P. 305-317.
- [4] Wullschlegel S., Loewith R., Hall M.N. TOR signaling in growth and metabolism // *Cell.* 2006. Vol. 124. P. 471-484.
- [5] Laplante M., Sabatini D.M. mTOR signaling in growth control and disease // *Cell.* 2012. Vol. 149. P. 274-293.
- [6] Robaglia C., Thomas M., Meyer C. Sensing nutrient and energy status by SnRK1 and TOR kinases // *Current Opinion in Plant Biology.* 2012. Vol. 15. P. 301-307.
- [7] Cornu M., Albert V., Hall M.N. mTOR in aging, metabolism, and cancer // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2013. Vol. 23. P. 53-62.
- [8] Берсимбай Р.И., Булгакова О.В., Омаров Р.Т., Сарбасов Д. Роль mTOR сигнальной системы в регуляции клеточных функций // Доклады НАН РК. 2010. № 5. С. 82-90.
- [9] Loewith R., Jacinto E., Wullschlegel S., Lorberg A., Crespo J.L., Bonenfant D., Oppliger W., Jenoe P., Hall, M.N. Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control // *Mol. Cell.* 2002. Vol. 10. P. 457-468.
- [10] Kay J.E., Kromwel L., Doe, S.E., Denyer M. Inhibition of T and B lymphocyte proliferation by rapamycin // *Immunology.* 1991. Vol. 72. P. 544-549.
- [11] Bierer B.E., Jin Y.J., Fruman D.A., Calvo V., Burakoff S.J. FK 506 and rapamycin: molecular probes of T-lymphocyte activation // *Transplant Proc.* 1991. Vol. 6. P. 2850- 2855.
- [12] Knutson B.A. Insights into the domain and repeat architecture of target of rapamycin // *J. Struct. Biol.* 2010. Vol. 170. P. 354-363.
- [13] Foster K.G., Fingar D.C. Mammalian target of rapamycin (mTOR) conducting the cellular signaling symphony // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285. P. 14071-14077.
- [14] Demidenko Z.N., Zubova S.G., Bukreeva E.I., Pospelov V.A., Pospelova T.V., Blagosklonny M.V. Rapamycin decelerates cellular senescence // *Cell Cycle.* 2009. Vol. 8. P. 1888-1895.
- [15] Cao K., Graziotto J.J., Blair C.D., Mazulli J.R., Erdos M.R., Krainc D., Collins F.S. Rapamycin reverses cellular phenotypes and enhances mutant protein clearance in Hutchinson-Gilford progeria syndrome cells // *Science Transl. Med.* 2011. Vol. 3. P. 1-11.
- [16] Yang Q. and Guan Kun-Liang. Expanding mTOR signaling // *Cell Research.* 2007. Vol. 17. P. 666-681.
- [17] Guertin D.A., Stevens D.M., Thoreen C.C., Burds A.A., Kalaany N.Y., Moffat J., Brown M., Fitzgerald K.J., Sabatini D.M. Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKCalpha, but not S6K1 // *Dev. Cell.* 2006. Vol. 11. P. 859-871.
- [18] Hara K., Maruki Y., Long X., Yoshino K., Oshiro N., Hidayat S., Tokunaga C., Avruch J., Yonezawa K. Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action // *Cell.* 2002. Vol. 110. P. 177-189.
- [19] Proud C. Dynamic Balancing: DEPTOR Tips the Scales // *J. Mol. Cell. Bio.* 2009. Vol. 1. P. 61-63.
- [20] Hay N., Sonenberg, N. Upstream and downstream of mTOR // *Genes Dev.* 2004. Vol. 18. P. 1926-1945.
- [21] Zoncu R., Efeyan A., Sabatini D.M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011. Vol. 12. P. 21-35.
- [22] Ma X.M., Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2009. Vol. 10. P. 307-318.
- [23] Boyer D., Quintanilla R., Lee-Fruman K.K. Regulation of catalytic activity of S6 kinase 2 during cell cycle // *Mol. Cell Biochem.* 2008. Vol. 307. P. 59-64.

- [24] Mayer C., Grummt I. Ribosome biogenesis and cell growth: mTOR coordinates transcription by all three classes of nuclear RNA polymerases // *Oncogene*. 2006. Vol. 25. P. 6384-6391.
- [25] Li Z., Lee I., Moradi E., Hung N.J., Johnson A.W., Marcotte E.M. Rational extension of the ribosome biogenesis pathway using network-guided genetics // *PLoS Biol*. 2009. Vol. 7(10). e1000213
- [26] Jakel S., Gorlich D. Importin beta, transportin, RanBP5 and RanBP7 mediate nuclear import of ribosomal proteins in mammalian cells // *EMBO J.* – 1998. – Vol. 17(15). – P. 4491-4502.
- [27] Fromont-Racine M., Senger B., Saveanu C., Fasiolo F. Ribosome assembly in eukaryotes // *Gene*. 2003. Vol. 313. P. 17-42.
- [28] Kazyken D., Kaz Y., Kiyani V., Zhylybayev A.A., Chen C.H., Agarwal N.K., Sarbassov D. The nuclear import of ribosomal proteins is regulated by mTOR // *Oncotarget*. 2014. Vol. 5(20). P. 9577-93.
- [29] Hara K., Maruki Y., Long X., Yoshino K., Oshiro N., Hidayat S., Tokunaga C., Avruch J., Yonezawa K. Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action // *Cell*. 2002. Vol. 110. P. 177-189.
- [30] Kim D.H., Sarbassov D.D., Ali S.M., King J.E., Latek R.R., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Sabatini D.M. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery // *Cell*. 2002. Vol. 110. P. 163-175.
- [31] Chen C.H., Kiyani V., Zhylybayev A.A., Kazyken D., Bulgakova O., Page K.E., Bersimbaev R.I., Spooner E., Sarbassov D. Autoregulation of the mechanistic target of rapamycin (mTOR) complex 2 integrity is controlled by an ATP-dependent mechanism // *J Biol Chem*. 2013. Vol. 288(38). P. 27019-30.
- [32] Schmelzle T., Hall M. N. TOR, a central controller of cell growth // *Cell*. 2000. Vol. 103. P. 253-262.
- [33] Kunz J., Henriquez R., Schneider U., Deuter-Reinhard M., Movva N.R., Hall M.N. Target of rapamycin in yeast, TOR2, is an essential phosphatidylinositol kinase homolog required for G1 progression // *Cell*. 1993. Vol. 73. P. 585-596.
- [34] Helliwell S.B., Wagner P., Kunz J., Deuter-Reinhard M., Henriquez R., Hall M.N. TOR1 and TOR2 are structurally and functionally similar but not identical phosphatidylinositol kinase homologues in yeast // *Mol. Biol. Cell*. 1994. Vol. 5. P. 105-118.
- [35] Helliwell S.B., Howald I., Barbet N., Hall M.N. TOR2 is part of two related signaling pathways coordinating cell growth in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics*. 1998. Vol. 148. P. 99-112.
- [36] Agredano-Moreno L., Reyes de la Cruz H., Martínez-Castilla L.P., Sánchez de Jiménez E. Distinctive expression and functional regulation of the maize (*Zea mays* L.) TOR kinase ortholog // *Mol. Biosyst*. 2007. Vol. 3. P. 794-802.
- [37] Crespo J.L., Díaz-Troya S., Florencio F.J. Inhibition of target of rapamycin signaling by rapamycin in the unicellular green alga *Chlamydomonas reinhardtii* // *Plant Physiol*. 2005. Vol. 139. P. 1736-1749.
- [38] Menand B., Desnos T., Nussaume L., Berger F., Bouchez D., Meyer C., Robaglia C. Expression and disruption of the *Arabidopsis* TOR (target of rapamycin) gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. P. 6422-6427.
- [39] Deprost D., Truong H.N., Robaglia C., Meyer C. An *Arabidopsis* homolog of RAPTOR/KOG1 is essential for early embryo development // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2005. Vol. 326. P. 844-850.
- [40] Anderson G.H., Velt B., Hanson M.R. The *Arabidopsis* AtRaptor genes are essential for post-embryonic plant growth // *BMC Biol*. 2005. Vol. 3. P. 12.
- [41] Moreau M., Azzopardi M., Clement J., Dobreneil T., Marchive C., Renne C., Martin-Magniette M.L., Tacconat L., Renou J.P., Robaglia C., Meyer C. Mutations in the *Arabidopsis* homolog of LST8/GβL, a partner of the target of Rapamycin kinase, impair plant growth, flowering, and metabolic adaptation to long days // *Plant Cell*. 2012. Vol. 24. P. 463-481.
- [42] Mahfouz M.M., Kim S., Delauney A.J., Verma D.P. *Arabidopsis* TARGET OF RAPAMYCIN interacts with RAPTOR, which regulates the activity of S6 kinase in response to osmotic stress signals // *Plant Cell*. 2006. Vol. 18. P. 477-490.
- [43] Xiong Y., Sheen J. Rapamycin and glucose-target of rapamycin (TOR) protein signaling in plants // *J. Biol. Chem*. 2012. Vol. 287. P. 2836-2842.
- [44] Xiong Y., McCormack M., Li L., Hall Q., Xiang C., Sheen J. Glucose-TOR signalling reprograms the transcriptome and activates meristems // *Nature*. 2013. Vol. 496. P. 181-186.
- [45] Xiong Y., Sheen J. The role of target of rapamycin signaling networks in plant growth and metabolism. *Plant Physiol*. 2014. Vol. 164. P. 499-512.
- [46] Xu Q., Liang S., Kudla J., Luan S. Molecular characterization of a plant FKBP12 that does not mediate action of FK506 and rapamycin // *Plant J*. 1998. Vol. 15. P. 511-519.
- [47] Sormani R., Yao L., Menand B., Ennar N., Lecampion C., Meyer C., Robaglia, C. *Saccharomyces cerevisiae* FKBP12 binds *Arabidopsis thaliana* TOR and its expression in plants leads to rapamycin susceptibility // *BMC Plant Biology*. 2007. Vol. 7. P. 26.
- [48] Gerard M., Deleersnijder A., Demeulemeester J., Debyser Z., Baekelandt V. Unraveling the role of peptidyl-prolyl isomerases in neurodegeneration // *Molecular Neurobiology*. 2011. Vol. 44. P. 13-27.
- [49] Dowling R.J., Topisirovic I., Fonseca B.D., Sonenberg N. 2010. Dissecting the role of mTOR: lessons from mTOR inhibitors // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010. Vol. 1804. P. 433-439.
- [50] Liu Q., Kirubakaran S., Hur W., Niepel M., Westover K., Thoreen C.C., Wang J., Ni J., Patricelli M.P., Vogel K., Riddle S., Waller D.L., Traynor R., Sanda T., Zhao Z., Kang S.A., Zhao J., Look A.T., Sorger P.K., Sabatini D.M., Gray N.S. Kinome-wide selectivity profiling of ATP-competitive mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and characterization of their binding kinetics // *Journal of Biological Chemistry*. 2012. Vol. 287. P. 9742-9752.
- [51] Montané M.H., Menand B. ATP-competitive mTOR kinase inhibitors delay plant growth by triggering early differentiation of meristematic cells but no developmental patterning change // *J. Exp. Bot.* –2013. Vol. 64. P. 4361-4374.
- [52] Brown E.L., Albers M. W., Shin T.B., Ichikawa K., Keith C.T., Lane W.S., Schreiber S.L. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex // *Nature*. 1994. Vol. 369. P. 756-758.
- [53] Leiber R-M., John F., Verhertbruggen Y., Diet A., Knox J.P., Ringli C. The TOR pathway modulates the structure of cell walls in *Arabidopsis* // *Plant Cell*. 2010. Vol. 22. P. 1898-1908.
- [54] Ren M., Qiu S., Venglat P., Xiang D., Feng L., Selvaraj G., Datla R. Target of rapamycin regulates development and ribosomal RNA expression through kinase domain in *Arabidopsis* // *Plant Physiol*. 2011. Vol. 155. P. 1367-1382.

- [55] Deprost D., Yao L., Sormani R., Moreau M., Leterreux G., Nicolai M., Bedu M., Robaglia C., Meyer C. The Arabidopsis TOR kinase links plant growth, yield, stress resistance and mRNA translation // *EMBO Reports*. 2007. Vol. 8. P. 864-870.
- [56] Ren M., Venglat P., Qiu S., Feng L., Cao Y., Wang E., Xiang D., Wang J., Alexander D., Chalivendra S., Logan D., Mattoo A., Selvaraj G., Datla R. Target of Rapamycin signaling regulates metabolism, growth, and life span in Arabidopsis // *Plant Cell*. 2012. Vol. 24. P. 4850-4874.
- [57] Caldana C., Li Y., Leisse A., Zhang Y., Bartholomaeus L., Fernie A.R., Willmitzer L. and Gialvalisco P. Systemic analysis of inducible target of rapamycin mutants reveal a general metabolic switch controlling growth in Arabidopsis thaliana // *Plant J*. 2013. Vol. 73. P. 897-909.
- [58] Li F., Vierstra R.D. Autophagy: a multifaceted intracellular system for bulk and selective recycling // *Trends Plant Sci*. 2012. Vol. 17. P. 526-537.
- [59] Jewell J.L., Russell R.C., Guan K.L. Amino acid signalling upstream of mTOR // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013. Vol. 14. P. 133-139.
- [60] Suttangkakul A., Li F., Chung T., Vierstra R.D. The ATG1/ATG13 protein kinase complex is both a regulator and a target of autophagic recycling in Arabidopsis // *Plant Cell*. 2011. Vol. 23. P. 3761-3779.
- [61] Liu Y., Bassham D.C. TOR is a negative regulator of autophagy in Arabidopsis thaliana // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5. e11883.
- [62] Turck F., Kozma S., Thomas G., Nagy F. Saccharomyces cerevisiae FKBP12 binds Arabidopsis thaliana TOR and its expression in plants leads to rapamycin susceptibility // *Mol. Cell. Biol*. 1998. Vol. 18. P. 2038-2044.
- [63] Turck F., Zilbermann F., Kozma S., Thomas G., Nagy F. Phytohormones participate in an S6 kinase signal transduction pathway in Arabidopsis // *Plant Physiol*. 2004. Vol. 134. P. 1527-1535.
- [64] Huber A., Bodenmiller B., Uotila A., Stahl M., Wanka S., Gerrits B., Aebersold R., Loewith R. Characterization of the rapamycin-sensitive phosphoproteome reveals that Sch9 is a central coordinator of protein synthesis // *Genes Dev*. 2009. Vol. 23. P. 1929-1943.
- [65] Harris D., Myrick T., Rundle S. The Arabidopsis homolog of yeast TAP42 and mammalian alpha4 binds to the catalytic subunit of protein phosphatase 2A and is induced by chilling // *Plant Physiol*. 1999. Vol. 121. P. 609-617.
- [66] Alvarez B., Moreno S. Fission yeast Tor2 promotes cell growth and represses cell differentiation // *J Cell Sci*. 2006. Vol. 119. P. 4475-4485.
- [67] Kaur J., Sebastian J., Siddiqi I. The Arabidopsis-mei2-like genes play a role in meiosis and vegetative growth in Arabidopsis // *Plant Cell*. 2006. Vol. 18. P. 545-559.
- [68] Uhrig R.G., Labandera A.-M., Moorhead G.B. Arabidopsis PPP family of serine/threonine protein phosphatases: many targets but few engines // *Trends Plant Sci*. 2013. Vol. 18. P. 505-513.
- [69] Bevan M., Walsh S. The Arabidopsis genome: a foundation for plant research // *Genome Res*. 2005. Vol. 15. P. 1632-1642.
- [70] Urano D., Jones A.M. "Round up the usual suspects": a comment on nonexistent plant G protein-coupled receptors // *Plant Physiol*. 2013. Vol. 161. P. 1097-1102.
- [71] Taddese B., Upton G.J.G., Bailey G.R., Jordan S.R. D., Abdulla N.Y., Reeves P.J. and Reynolds C.A. Do plants contain G protein-coupled receptors? // *Plant Physiol*. 2014. Vol. 164. P. 287-307.
- [72] Vanstraelen M. and Benkova E. Hormonal interactions in the regulation of plant development // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*. 2012. Vol. 28. P. 463-487.
- [73] Schepetilnikov M, Dimitrova M, Mancera-Martinez E, Geldreich A, Keller M, Ryabova LA TOR and S6K1 promote translation reinitiation of uORF-containing mRNAs via phosphorylation of eIF3h // *EMBO J*. 2013. Vol. 32. P. 1087-1102.
- [74] Kravchenko A., Citerne S., Jehanno I., Bersimbaev R.I., Veit B., Meyer C., Leprince A-S. Mutation in the Arabidopsis Lst8 and Raptor genes encoding partners of the TOR complex, or inhibition of TOR activity decrease abscisic acid (ABA) synthesis // *Biochem Biophys Res Commun*. 2015. Vol. 467. P. 992-997.
- [75] Rexin D., Meyer C., Robaglia C., Veit B. TOR signalling in plants // *Biochem J*. 2015. Vol. 470. P. 1-14.

ӨСІМДІКТЕРДЕГІ TOR СИГНАЛИЗАЦИЯ

А. П. Кравченко, Р. И. Берсимбаев

Клеткалық биология және биотехнология ҒЗИ.

Л. Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

Түйін сөздер: AtTOR, TOR кешені, *Arabidopsis thaliana*, AtRaptor, AtLST8, S6K1, PP2A.

Аннотация. Өсімдіктердің өсуі клеткалық қоршаған ортаның өзгеріп отыратын жағдайына жауап беретін көптеген сигналдық жолдармен байланысты. Эукариотты организмдердегі белгілі сигнал жолдарының арасында TOR сигнализация жасушаның және тұтас ағзаның дамуын байланыстыра отырып, қоршаған ортаның экзогенді сигналдарын қабылдаудың және трансдукцияның негізгі компоненттерінің бірі болып табылады. *Arabidopsis thaliana*-да жасалған көптеген тәжірибелер TOR сигнализация жолдарының белок синтезімен зат алмасудың негізгі реттегіш рөлін, сондай-ақ TOR-кешенінің компоненттерінің эмбриогенез, меристемалардың активтенуі, тамыр мен жапырақтың өсуі, гүлдену және қартаю сияқты басқа биологиялық процестерге қатысуын көрсетеді. Бұл қысқа шолу өсімдіктердегі TOR сигнал жүйесі аумағындағы соңғы зерттеулердің мәліметтері қарастырылған.

Поступила 02.02.2016 г.

Publication Ethics and Publication Malpractice in the journals of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the described work has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the Cross Check originality detection service <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

www.nauka-nanrk.kz

<http://www.biological-medical.kz/index.php/ru/>

Редактор *М. С. Ахметова*
Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 15.04.2016.
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
13,5 п.л. Тираж 300. Заказ 2.