



# БИОМИКА/BIOMICS

<http://biomics.ru>



## РЕГУЛЯТОРЫ ДЕЛЕНИЯ И ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК В РАСТЕНИЯХ

Кулуев Б.Р.

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, [kuluev@bk.ru](mailto:kuluev@bk.ru)

### Резюме

Рост растений обеспечивается двумя основными процессами, а именно делением клеток и клеточным растяжением. Клеточное деление в растениях контролируется множеством внешних и внутренних регуляторов, при этом важнейшая роль отводится эндогенным (генетическим) факторам. Основными регуляторами клеточного деления в растениях являются фитогормоны, транскрипционные факторы, а также циклины и циклин-зависимые протеинкиназы. Данный обзор посвящен рассмотрению этих важнейших компонентов клеточной сигнализации в аспекте регуляции клеточной пролиферации. В статье также описываются белки ARGOS и CLE-пептиды, которые реже рассматриваются в рамках изучения регуляции клеточного деления в растениях.

**Ключевые слова:** пролиферация клеток, клеточное деление, фитогормоны, транскрипционные факторы, ARGOS, CLE-пептиды, циклины, циклин-зависимые протеинкиназы

### Введение

Рост растений обеспечивается за счет двух основных процессов, а именно клеточного деления и клеточного растяжения, причем первый из этих процессов имеет определяющее значение для регуляции размеров органов и продуктивности растений. В связи с этим познание молекулярных механизмов регуляции клеточного деления необходимо для решения такой краеугольной проблемы растениеводства как повышение урожайности растений, как при нормальных условиях произрастания, так и при действии стрессовых факторов.

У растений, как и у всех эукариот, процесс клеточного деления включает фазы репликации и сегрегации ДНК: S-фазу (S) и митоз (M). Между ними имеется два интервала G1 и G2: G1 – промежуток между M- и S-фазами, а G2 – между S- и M-фазами. Клетки растений вступают в клеточный цикл и осуществляют синтез ДНК в ответ на внешние митогенные стимулы. Ауксины, цитокинины, brassinosteroids, gibberellins, пептидные регуляторы роста и другие, взаимодействуя со своими рецепторами на поверхности клеток или же внутри клеток, индуцируют каскад реакций фосфорилирования внутриклеточных белков, сопровождающихся передачей сигнала к ядру и

индукцией экспрессии соответствующих генов через транскрипционные факторы. В этом процессе участвуют, в первую очередь, рецепторы фитогормонов и вторичные посредники. Кроме рецепторов в клетках растений имеется большое количество белков, участвующих в трансдукции фитогормональных сигналов. К таковым можно отнести, например, локализованные на эндоплазматическом ретикулуме белки семейства ARGOS [Feng et al., 2011]. После белков ARGOS и других белковых молекул сигнал, судя по всему, поступает к митоген-активируемым и другим протеинкиназам, активирующим транскрипционные факторы, которые, в свою очередь, запускают экспрессию циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ, а также белков, непосредственно участвующих в обеспечении клеточного деления [Тарчевский, 2001; Кошкин, 2010].

За последние 20 лет было изучено несколько десятков семейств генов и их белковых продуктов, участвующих в регуляции и обеспечении клеточного деления. Безусловно, в регуляции клеточного деления участвуют не десятки, а скорее всего сотни генов, причем все усложняется вовлечением многочисленных регуляторных молекул небелковой природы и эпигенетических механизмов. Целью данной работы являлось рассмотрение лишь

важнейших регуляторов клеточного деления, таких как фитогормоны, белки семейства ARGOS, CLE-пептиды, транскрипционные факторы, циклины и циклин-зависимые протеинкиназы. Белки и другие биомолекулы непосредственно обеспечивающие деление клеток в растениях, а также эпигенетические и экзогенные регуляторы клеточной пролиферации в статье не рассматриваются.

### Фитогормоны

К фитогормонам по разным данным относят до 8 групп соединений: ауксины, цитокинины, гиббереллины, АБК, брассиностероиды, этилен, жасмонаты и салицилаты. Несмотря на множественность эффектов фитогормонов, первичные реакции, которые они вызывают при взаимодействии с клетками-мишенями, практически во всех случаях одинаковы и начинаются со связывания фитогормона с рецептором. Последующий ответ зависит от двух факторов, во-первых, от специализации клетки, определяемой набором генов, которые экспрессируются в момент воздействия гормона, и, во-вторых, от концентрации других сигнальных молекул.

*Ауксины.* Важнейшую роль в регуляции роста и развития растений выполняют ауксины, которые способны индуцировать деление клеток в каллусной культуре в присутствии цитокининов, а также активировать деление клеток камбия [Цыганкова и др., 2005]. Показано, что накопление ауксина в клетках перицикла управляет образованием латеральных корней путем индукции деления клеток [Новикова и др., 2013]. Судя по всему, регуляция ауксинами митотического цикла обеспечивается через белковые комплексы, состоящие из циклин-зависимой протеинкиназы (CDK - cyclin-dependent kinases) и циклина (CYC). Например, при обработке ауксинами в клетках и органах растений индуцируется синтез CDC2aAt протеинкиназы, принадлежащей к А-классу CDK, который совместно с циклином CYCD3;1 индуцирует прохождение S-фазы клеточного цикла. Также показано, что при обработке корней экзогенным ауксином и ауксин-активируемом образовании латеральных корней повышаются уровни экспрессии не только генов *CYCA2;4*, *CYCB1;1*, *CYCD3;1*, *CYCD6;1*, *CDKB2;1*, *CDKB2;2*, но и генов, кодирующих белки, вовлеченные в передачу сигнала ауксина, транспорт и синтез этого гормона [Новикова и др., 2013]. При отсутствии ауксина в суспензионной культуре клеток снижались уровни экспрессии генов *CYCA2;1*, *CYCA2;2*, *CYCB1;1*, *CYCB2;2* [Цыганкова и др., 2005]. При экзогенной обработке листьев табака ИУК повышалось содержание мРНК генов циклина

*NtCYCD3;1* и циклин-зависимой протеинкиназы *CDKB1;1* [Kuluev et al., 2015]. Ауксины необходимы не только для обеспечения экспрессии циклин-зависимых киназ типа А, но и для сборки активных CDKA-ассоциированных комплексов [Harashima et al., 2007]. Имеются также сведения о негативном влиянии ауксинов на клеточное деление, но при использовании высоких концентраций этой группы гормонов. Например, 2,4-Д в концентрации выше 1,5 нМ замедлял рост корней *A. thaliana* через ингибирование как растяжения, так и деления клеток [Филин, Иванов 2016]. Ауксины участвуют в регуляции экспрессии большого количества белков-регуляторов клеточного деления. Например, под контролем ауксинового сигналинга находится группа транскрипционных факторов AINTEGUMENTA (ANT), участвующих в регуляции клеточного деления в зачатках латеральных органов [Krizek, 2009; Manchado-Rojo et al., 2014]. Ауксины контролируют экспрессию белков ARGOS, которые участвуют в регуляции клеточного деления в молодых растущих органах растений [Hu et al., 2003]. Эта группа фитогормонов также стабилизирует молекулы регуляторного белка EBP1, который в свою очередь необходим для экспрессии CYCD3;1, рибонуклеотид редуктазы 2 и CDKB1;1, что способствует активации клеточного деления [Horvath et al., 2006]. Результаты многочисленных исследований показывают, что клеточный ответ на ауксины реализуется, в том числе, через MAPK-каскадный механизм (митоген-активируемые протеинкиназы). Например, на культурах клеток табака ВУ получены данные о стимулирующем влиянии синтетических ауксинов 2,4-Д и НУК, а также природного ауксина ИУК на фосфорилирующую активность основного белка миеллина, а также рекомбинантной MAPK. У резистентных к воздействию ауксина *axr4* мутантах *A. thaliana* отмечено снижение киназной активности более чем на 40% при обработке ауксином. Также был идентифицирован еще один регуляторный компонент MAPK-сигнального пути ауксина – MAPK фосфатаза, регулирующая активность MAPK путем его дефосфорилирования, и показана важная роль этого фермента в ауксин-индуцируемом росте *A. thaliana*. Роль ауксинов в регуляции клеточного деления многогранна и более подробную информацию об ауксин-регулируемых генах, участвующих в контроле деления клеток можно получить в обзоре Цыганковой и др. [2005].

*Цитокинины* получили свое название из-за своей способности стимулировать цитокинез. Наиболее богаты цитокининами различные меристематические ткани и особенно апикальные меристемы корней. Цитокинины широко

используются в биотехнологии растений для стимуляции клеточной пролиферации и побегообразования. Установлено, что цитокинины стимулируют репликацию ДНК и активируют деление клеток, регулируя переходы: из фазы  $G_1$  в  $S$  и из  $G_2$  в фазу митоза [Медведев, 2004]. Цитокинины также как и ауксины проявляют свою активность через влияние на синтез и активность циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ. Например, у проростков *A. thaliana* цитокинины были способны повышать экспрессию генов *CDKA*, *CYCD1;1*, *CYCD2;1* и *CYCD3;1*. Показано, что добавление зеатина при культивировании протопластов люцерны необходимо для перехода в  $S$ -фазу, причем этот ответ на экзогенный цитокинин связан с активацией *CDKA1;1* и *CDKB1;1*. На культурах клеток табака BY2 было показано, что  $G_2/M$ -переход функционально обеспечивается цитокинин-регулируемым дефосфорилированием белков *CDK* [Новикова и др., 2013]. При экзогенной обработке БАП в молодых листьях табака повышался уровень экспрессии гена циклина *NtCYCD3;1*, однако содержание мРНК гена циклин-зависимой киназы *NtCDKB1;1* оставалось неизменным [Kuluev et al., 2015]. Исходя из этих данных можно предположить, что цитокинины индуцируют экспрессию лишь определенных генов *CDK* и *CYC* в зависимости от стадии развития клеток. В апикальной меристеме побега (АМП) биосинтез цитокининов зависит от гомеодоменсодержащего транскрипционного фактора SHOOT MERISTEMLESS из семейства KNOX, который регулирует транскрипцию изопентилтрансфераз IPT5/7 (ферменты биосинтеза цитокининов). Из-за этого растения с повышенным уровнем экспрессии KNOX-факторов отличаются повышенным содержанием цитокининов. С другой стороны, растения с повышенным уровнем биосинтеза цитокининов характеризуются высоким уровнем экспрессии KNOX-факторов [Лутова, Додуева, 2007]. Кроме того, цитокинины через систему генов первичного ответа *ARR* (*Arabidopsis* Response Regulators) способствуют повышению уровня экспрессии другого гомеодоменсодержащего транскрипционного фактора WUSHELL (WUS), который способствует сохранению стволовых клеток в центральной зоне АМП в недифференцированном состоянии, причем эти клетки делятся медленно и не переходят к активной пролиферации [Dodsworth, 2009; Sablowski, 2011]. То есть в центральной зоне АМП цитокинины сдерживают переход стволовых клеток на стадию интенсивной пролиферации, а в побегах и каллусе цитокинины, наоборот, в основном способствуют пролиферации клеток, но задерживают переход клеток на стадию дифференциации. В корнях действие цитокининов также неоднозначно.

Например, показано, что цитокинины могут уменьшать скорость деления клеток проксимальной меристемы корней и способствовать переходу клеток на стадию дифференциации. Однако в покоящемся центре апикальной меристемы корней цитокинины, как и в АМП, участвуют в поддержании меристематических клеток в недифференцированном медленно делящемся состоянии [Takatsuka, Umeda, 2014]. В целом многие литературные данные говорят о том, что специфичность влияния цитокининов на клеточную пролиферацию и дифференциацию зависит от ткани и органа, а также стадии развития клеток, откуда и вытекает многогранность роли этой группы фитогормонов в регуляции деления клеток. При этом важную роль в модулировании активности цитокининов выполняют многочисленные дифференциально экспрессирующиеся транскрипционные факторы.

*Гиббереллины* чаще всего рассматриваются в качестве регуляторов роста клеток растяжением, однако удлинение стебля под действием этой группы гормонов достигается за счет резкой активации процессов как растяжения, так и деления клеток интеркалярных меристем [Sauter, Kende, 1992]. Предполагается, что гиббереллины осуществляют специфическую регуляцию клеточного цикла на этапе перехода от фазы  $G_2$  к митозу. Однако в табаке гиббереллины способствовали повышению содержания мРНК не только гена *NtCDKB1;1*, но и гена *NtCYCD3;1*, белковый продукт которого предположительно участвует в регуляции перехода  $G_1/S$  [Kuluev et al., 2015]. Интересно отметить, что гиббереллины оказывали стимулирующее влияние на исследуемые гены только в растущих листьях табака, однако в верхушке побега, где высок уровень клеточных делений, эффект был весьма незначительным. На листьях кукурузы было показано, что если концентрация цитокининов и ауксинов наиболее высока в зоне деления, то максимум содержания биоактивных гиббереллинов приходится на переходную зону, в которой происходит переключение от клеточных делений к росту клеток растяжением [Nelissen et al., 2012]. Исследование гиббереллин-дефицитных мутантов *gib-1* томата показало, что экзогенная обработка гибберелловой кислотой ( $ГК_3$ ) этих растений увеличивает уровень экспрессии генов, ассоциированных с репликацией ДНК, а именно генов гистонов *h1* и *h2b*, однако эта группа фитогормонов все же более существенное влияние оказывала на клеточное растяжение [van den Heuvel et al., 2001]. Одновременное уменьшение содержания гиббереллинов и снижение уровня клеточного деления было обнаружено в почках ивы под влиянием короткого дня. Экзогенная обработка этих

почек ГК<sub>1</sub> способствовала 4-кратному увеличению частоты клеточных делений и индуцировала распускание почек несмотря на короткий день [Hansen et al., 1999]. На отрезках гипокотилей огурца было показано, что при регенерации коры скорость деления клеток резко уменьшается в отсутствие семядолей, однако клеточное деление может быть возобновлено на прежнем уровне при добавлении на верхние кончики этих гипокотилей ГК<sub>3</sub>. Более того ингибитор биосинтеза ГК униконазол подавлял деления клеток коры гипокотилей даже в присутствии семядолей [Asahina et al., 2002]. С использованием униконазола также было показано, что проростки устойчивого к глубокому посеву сорта пшеницы Hong Mang Mai в отличие от других сортов способны более существенно удлинять первое междоузлие за счет большей чувствительности к гиббереллину и существенно увеличению частоты деления клеток [Kato et al., 2011]. В корнях ГК также чаще всего оказывают влияние на рост клеток растяжением. Однако в проксимальной меристеме корней у мутантов *gal-3* и растений дикого типа, обработанных ингибитором биосинтеза ГК паклобутразолом было обнаружено уменьшение количества делящихся клеток [Achard et al., 2009]. Авторы исследования показали, что ГК способствуют пролиферации клеток путем ограничения белков DELLA, подавляя экспрессию ингибиторов CDK. Таким образом, гиббереллины не являются специфическими регуляторами роста клеток растяжением в растениях, а скорее всего, относятся к многофункциональным регуляторам роста и развития, как и другие группы фитогормонов. Однако роль гиббереллинов в регуляции клеточного деления пока остается малоизученной.

*Абсцизовая кислота* (АБК) чаще всего рассматривается как негативный регулятор роста. Торможение роста, вызываемое АБК, сопровождается подавлением синтетических процессов и ускорением старения тканей. Предполагается, что функция АБК как негативного регулятора деления обеспечивается путем снижения экспрессии генов, необходимых для инициации репликации ДНК, например, *CDT1a*, компонента пререпликативного комплекса (pre-RC), а также топоизомеразы I [Новикова и др., 2013]. Снижение пролиферации клеток при стрессах или после обработки АБК может быть результатом активации экспрессии генов, кодирующих белки-ингибиторы циклин-зависимых протеинкиназ - ICK/KRP. Показано, что АБК индуцирует экспрессию *KRP1*, гена ингибитора CDK, но уменьшает уровень экспрессии гена *CYCB1* [Takatsuka, Umeda, 2014]. Однако нельзя приписывать АБК только роль негативного регулятора клеточного деления. Например, имеются сообщения, что для АБК-

дефицитных мутантов *aba2/gin1* характерны значительные задержки роста семядолей, розеток, стеблей, корней и стручков даже в отсутствие стресса, а экзогенная АБК стимулировала рост у этих растений. Вероятнее всего АБК активирует рост при низких, но тормозит его при высоких концентрациях. В растениях *aba2/gin1* семядоли меньшего размера образуются из-за уменьшения скорости роста клеток растяжением, а маленькие розетки листьев – из-за сокращения числа клеток и уменьшения их размеров, что говорит о влиянии АБК на деление клеток во время развития листьев [Новикова и др., 2013]. Имеются многочисленные данные о негативном влиянии АБК на клеточные деления и рост клеток растяжением в корнях [Barlow, Pilet, 1984]. В то же время имеются сведения об ингибировании АБК дифференцировки клеток в корневых меристемах *A. thaliana*, что способствовало сохранению популяции стволовых клеток корня в недифференцированном состоянии [Harris, 2015]. Интересно отметить, что у риса был идентифицирован ген циклин-зависимой протеинкиназы *Oryza;CDK3;1*, экспрессия которого индуцировалась в результате солевого стресса и экзогенной обработки АБК [Huang et al., 2008]. Нами тоже получены сходные данные об увеличении содержания мРНК генов *NtCYCD3;1* и *NtCDKB1;1* в ответ на экзогенную обработку 10 мкМ АБК и засоление [Kuluev et al., 2015]. Таким образом, АБК может рассматриваться и как позитивный регулятор клеточного деления особенно при действии нелетальных стрессовых факторов. Однако эта особенность АБК остается почти неизученной, поэтому продолжение исследований особенностей регуляции этим фитогормоном клеточного деления представляется весьма актуальным.

*Браassinостероиды* (БС). Стимулирующее действие БС на ростовые процессы связано с активацией процессов деления и растяжения клеток. Поэтому в отличие от гиббереллинов БС вызывают не только удлинение междоузлий растений, но и их утолщение за счет активации клеточных делений. Хорошо известно, что ауксины и браassinостероиды обладают синергичным эффектом, однако он проявляется только в том случае, когда растения предварительно обрабатываются БС, а затем ИУК [Медведев, 2004]. БС-дефицитные мутанты *dwf7-1* демонстрировали более медленные темпы роста каллусной ткани и побегообразования, чем растения дикого типа. Также у мутантов *dwf7-1* уменьшались индекс клеточного деления и уровни экспрессии ряда генов, вовлеченных в регуляцию клеточного деления [Cheon, 2010]. На других БС-дефицитных мутантах *cpd* было показано, что размеры листьев у них уменьшались из-за увеличения длительности клеточных делений и отсроченной дифференциации

клеток. Авторы делают вывод, что БС контролируют баланс между клеточным делением и клеточным растяжением в растущих листьях [Zhiponova et al., 2013]. Накапливаются также доказательства прямого влияния БС на клеточное деление. Например, в суспензионных культурах БС-дефицитных мутантов *det2* добавление БС в среду способствовало делению клеток через активацию транскрипции гена *CYCD3;1*. Причем добавлением эпибрасинолида можно было даже заменить цитокинин при культивировании каллусов и суспензионных клеток *A. thaliana* [Hu et al., 2000]. Нами также получены данные о позитивном влиянии экзогенных БС на уровень экспрессии гена *NtCYCD3;1* [Kuluev et al., 2015]. В меристемах корней БС-нечувствительных мутантов *bri-116* уменьшается уровень экспрессии генов-регуляторов клеточного деления *CYCB1;1*, *KRP2* и *KNOLLE*, что уменьшает митотическую активность клеток и способствует уменьшению размера меристемы. В то же время у мутантов с повышенным уровнем сигнализации БС *bes1-D* клетки корневой меристемы преждевременно выходят из клеточного цикла и слишком рано дифференцируются, что также способствует уменьшению размера меристемы корней. Авторы заключают, что БС играют регулируемую роль в контроле клеточного цикла и дифференцировки и сбалансированная сигнализация БС важна для оптимального роста корней [Gonzalez-Garcia et al., 2011]. Другими исследователями также было показано, что в апикальной меристеме корней БС негативно регулируют недифференцированное состояние стволовых клеток, способствуя их переходу на стадию активной пролиферации и дифференцировки [Takatsuka, Umeda, 2014]. Таким образом, совокупность данных литературы позволяет предполагать, что основная роль БС заключается не в регуляции клеточного деления как таковой, а в контроле над фазовыми переходами от стадий стволовых клеток к активному делению, а затем и к дифференцировке и росту клеток растяжением. В этом отношении БС наиболее близки к цитокининам, основным отличием же является то, что для БС пока не выявлена способность поддерживать стволовые клетки в медленно делящемся и недифференцированном состоянии в покоящихся центрах апикальной меристемы корня и побега.

*Этилен* как фитогормон больше всего известен способностью тормозить рост через остановку клеточных делений [Apelbaum, 1972]. В то же время имеются сведения, что этилен может активировать синтез ДНК и стимулировать экспрессию генов митотических циклинов. Например, этилен активировал экспрессию гена фактора транскрипции ERF114, который в свою

очередь позитивно регулирует экспрессию гена *CYCD3;3*, обеспечивающего переход G<sub>1</sub>/S в клеточном цикле [Mehrnia et al., 2013]. Для культур клеток *A. thaliana* показано совпадение максимумов и общего хода кривых, отражающих процессы динамики продукции этилена, доли S-фазных клеток и удельной скорости роста числа клеток. Обработка экзогенным этиленом культуры клеток через 3 часа приводила к удвоению количества S-фазных клеток [Фоменков и др., 2015]. Этилен способен индуцировать клеточные деления в камбиальных клетках тополя [Love et al., 2009]. Этот гормон в тесном взаимодействии с ауксинами участвует также в регуляции деления клеток меристемы корня. Например, у мутанта *eto1*, сверхпродуцирующего этилен, число клеток в покоящемся центре было выше, чем в диком типе. При обработке экзогенным этиленом этилен-нечувствительного мутанта *ctr1* в покоящемся центре формировались дополнительные клетки [Новикова и др., 2013]. Также имеются сведения о том, что этилен индуцирует деление стволовых клеток покоящегося центра меристемы корней *A. thaliana* [Ortega-Martinez et al., 2007]. С другой стороны, этилен вызывает уменьшение размера корневой меристемы и числа клеток в меристеме. Вероятнее всего, это связано с тем, что данный гормон способствует более раннему переходу клеток меристемы к дифференциации и растяжению, подобно БС. В любом случае чувствительность к этилену является важным параметром, необходимым для регуляции клеточного деления, так как такие мутанты, как *etr1*, *ctr1* и *ein2* отличались уменьшением числа делящихся клеток. В целом роль этилена в регуляции клеточного деления также остается не совсем понятной, поэтому исследования в этом направлении должны быть продолжены.

*Жасмонаты.* К сожалению специальных исследований роли жасмонатов в регуляции деления клеток не проводилось, однако имеются сведения, что фитогормоны этой группы негативно влияют на клеточное деление и способны блокировать цитокининовый ответ, стимулирующий клеточные деления [Stoynova-Bakalova et al., 2008]. При нанесении ран в листьях растений повышается концентрация жасмонатов, которые способствуют задержке роста, но не за счет ингибирования роста клеток растяжением, а за счет негативного влияния на клеточную пролиферацию [Zhang, Turner, 2008]. Судя по всему, жасмонаты являются негативными регуляторами роста растений, при этом данная группа фитогормонов затрагивает в основном процессы клеточного деления. Более глубокий анализ показывает, что жасмонаты участвуют в регуляции роста листьев, подавляя переход от митотического клеточного цикла к циклу эндоредупликации. В то же

время жасмонаты ингибируют митоз, способствуя задержанию клеток на фазе G1 и препятствуя их переходу на фазу S [Noir et al., 2013]. Необходимо отметить, что для жасмонатов, как и для всех других групп фитогормонов можно подобрать как ростингибирующие, так и ростстимулирующие концентрации. Например, экзогенная обработка пшеницы метилжасмонатом в концентрации  $10^{-7}$  М способствовала увеличению интенсивности деления клеток апикальной меристемы корней [Сахабутдинова и др., 2009]. Исходя из этого, можно предполагать, что в некоторых случаях, например, в стрессовых условиях, жасмонаты могут выступать и в качестве позитивных регуляторов клеточного деления.

**Салициловая кислота.** Анализ литературы показывает, что салициловая кислота также может являться не только негативным, но и позитивным регулятором клеточного деления. Например, салициловая кислота может действовать как антагонист АБК, способствуя блокированию ингибирующего действия АБК через уменьшение уровня экспрессии генов *OsKRP4*, *OsKRP5*, *OsKRP6*, а также положительное влияние на репликацию ДНК [Meguro, Sato, 2014]. Проростки пшеницы, обработанные 50 мкМ салицилатом, характеризовались повышением скорости клеточного деления в верхушечной меристеме корней [Shakirova et al., 2003]. В то же время салицилат преимущественно негативно регулирует клеточные деления, через блокирование экспрессии генов *CYCD3* [Rivas-San Vicente, Javier, 2011]. Очевидно, что салициловая кислота участвует в регуляции клеточного деления во взаимодействии с другими фитогормонами и особенности его влияния на клеточное деление зависят от концентрации гормона, стадии развития клеток, а также от присутствия других сигнальных молекул, однако этот аспект функционирования салицилатов пока остается малоизученным.

В литературе имеется также информация о влиянии других гормон-подобных соединений растений на клеточное деление. Например, фузикоцин в концентрации от  $10^{-6}$  до  $10^{-5}$  оказывал негативный эффект на деление клеток в эксплантах топинамбура, а также кончиках корней *Vicia faba* и *Allium cepa* [Dalessandro, Borgaccino, 1979]. Негативный эффект на клеточное деление также был показан для экзогенных стригалактонов на примере каулонемов мха *Physcomitrella patens* [Hoffmann et al., 2014]. В пазушных почках стригалактоны повышали экспрессию гена *BRANCHED1*, кодирующего один из регуляторов транскрипции, участвующего в поддержании стволовых клеток в почках в период покоя. Цитокинины же наоборот снижали уровень

экспрессии гена *BRANCHED1* и способствовали активации клеточного деления, то есть в почках цитокинины и стригалактоны находятся в антагонистических отношениях [Dun et al., 2012]. Также имеется информация о позитивном регулировании клеточного деления стригалактонами. Например, эта группа соединений индуцировала клеточные деления в межпучковом камбии в стеблях различных растений, причем стригалактоны находились при этом в тесном взаимодействии с ауксинами [Agusti et al., 2011].

Итак, главными позитивными регуляторами клеточного деления в растениях являются ауксины и цитокинины. Основная роль гиббереллинов и brassinosterоидов, видимо, заключается в обеспечении перехода недифференцированных клеток на стадию активной пролиферации, дифференциации и роста растяжением. К негативным регуляторам клеточного деления могут быть отнесены «стрессовые» фитогормоны АБК, этилен, жасмонаты и салициловая кислота. Однако при действии нелетальных стрессовых факторов эти группы фитогормонов могут оказывать и положительный эффект на клеточное деление, что может способствовать поддержанию роста растений при неблагоприятных условиях среды. Такие молекулярные механизмы играют очень важную физиологическую роль в жизни растений, например, при активации роста корней из-за дефицита влаги в почве [Кошкин, 2010].

### СЛЕ-пептиды

Из большого разнообразия сигнальных пептидов растений, важнейшую роль в регуляции клеточной пролиферации выполняют так называемые СЛЕ-пептиды, которые из-за способности секретироваться в межклеточное пространство и транспортироваться по апопласту иногда называют пептидными фитогормонами. Семейство пептидных фитогормонов СЛЕ (CLV3/ESR от CLAVATA3/ENDOSPERM SURROUNDING REGION) получило свое название по первым выявленным представителям: пептиду CLAVATA3 (CLV3) *A. thaliana* и белкам ENDOSPERM SURROUNDING REGION (ESR) кукурузы [Додуева и др., 2013]. В геноме *A. thaliana* присутствуют 32 гена, кодирующие СЛЕ-пептиды и для некоторых из них уже определены функции. Например, пептид CLV3 регулирует клеточную пролиферацию стволовых клеток в АМП, СЛЕ40 выполняет аналогичную функцию в апикальной меристеме корня, СЛЕ41 и СЛЕ44 контролируют развитие прокамбия и камбия [Додуева и др., 2013]. Гены *CLAVATA* (*CLV1*, *CLV2*, *CLV3*) являются регуляторами клеточной пролиферации, способствующими переходу клеток к

дифференцировке [Clark et al., 1997]. Продуктом гена *CLV3* является небольшой секреторирующий в межклеточное пространство пептид [Shinohara et al., 2010]. *CLV1* кодирует рецепторную киназу с внеклеточным лейцин-богатым повторяющимся рецепторным доменом и внутриклеточной серин/треонин-киназной областью. *CLV2* кодирует белок с внеклеточным доменом, похожим на домен *CLV1*, однако у этого белка отсутствует киназный домен [Clark et al., 1997]. Было показано, что сигнальный путь *CLV3* включает как минимум три различных рецепторных комплекса, один из которых состоит из гомодимера *CLV1*, второй из *CLV2/CRN* гетеродимера [Zhu et al., 2010], а третий из *RPK2* гомодимера [Kinoshita et al., 2010]. В целом сигнал от этих активированных рецепторных комплексов передается в ядро, где его мишенью служит WUS-фактор [Осипова и др., 2006], цитокинины же способствуют прерыванию этой петли обратной связи [Sablowski, 2011]. В рамках исследований молекулярных механизмов регуляции размеров органов, нами ранее были созданы трансгенные растения табака с конститутивной экспрессией гена *CLV3*. Как и предполагалось, трансгенные растения характеризовались уменьшением пула стволовых клеток из-за их более раннего перехода на стадию дифференциации и как следствие, листья табака развивались из меньшего числа клеток. В *35S::CLV3* растениях нами было выявлено увеличение содержания цитокининов, что вероятнее всего связано с компенсаторными механизмами, которые частично восполняют блокирование цитокининового сигнала пептидом *CLV3* и возможно способствуют снижению уровня экспрессии этого пептида в сверхэкспрессирующих ген *CLV3* растениях табака [Нургалеева, Кулуев, 2014; Кулуев, 2015]. Действительно ранее было показано многократное снижение уровней экспрессии генов *CLE* группы А даже при кратковременном воздействии цитокинина [Додуева и др., 2013]. В корнях *A. thaliana* сверхэкспрессия пептидов *CLE14* и *20* ингибировала рост за счет блокирования клеточного деления, однако обработка экзогенными цитокининами способствовала возврату роста корней к норме [Meng, Feldman, 2010]. Все эти данные могут быть объяснены тем, что многие *CLE*-пептиды индуцируют дифференциацию клеток, тогда как цитокинины, по крайней мере, в верхушках побега и корня участвуют в поддержании стволовых клеток центральной зоны апикальной меристемы в недифференцированном состоянии. В литературе также имеется множество данных о положительном влиянии *CLE*-пептидов на деление клеток в растениях. Например, сверхэкспрессия *CLE41* подобно экзогенному ауксину индуцировала деление сосудистых клеток [Whitford et al., 2008]. *CLE*-пептиды

весьма схожи с фитогормонами не только по способности транспортироваться по тканям растения, но и наличием у них специальных сигнальных систем, контролирующей экспрессию многих генов. Например, под регулирующим началом этих пептидов находится белок U-бокс E3 убиквитин лигаза PUB4, который в свою очередь контролирует асимметричные клеточные деления в меристемах корня через активацию экспрессии гена *CYCD6;1* [Kinoshita et al., 2015].

### Трансмембранные белки семейства ARGOS

Индуцируемый ауксинами и цитокининами ген *AtARGOS* (от Auxin-Regulated Gene involved in Organ Size) *A. thaliana* кодирует трансмембранный белок с OSR-доменом (от Organ Size Related), располагающийся на эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи [Shi et al., 2016] и участвующий в передаче сигналов от ауксинов и цитокининов к транскрипционным факторам [Feng et al., 2011]. Имеются сведения, что сигналы от белка *ARGOS* передаются на ген транскрипционного фактора *ANT*, который в свою очередь контролирует клеточные деления в зачатках надземных органов и в семяпочках через регуляцию экспрессии *CYCD3;1* [Dewitte et al., 2003; Hu et al., 2003]. Трансгенные растения *A. thaliana*, сверхэкспрессирующие ген *AtARGOS*, характеризовались увеличением размеров всех надземных органов, которое обуславливалось ростом числа клеток. Полученные данные позволили предположить, что ген *AtARGOS* способствует сохранению меристематической компетентности клеток в зачатках листьев [Hu et al., 2003]. Методом ОТ-ПЦП было показано, что повышение уровня экспрессии гена *ARGOS* увеличивает транскрипцию таких генов, как *ANT*, *CYCD3;1*, *AtGIF1*, регулирующих клеточную пролиферацию [Hu et al., 2003; Wang et al., 2009a, b]. Было показано, что гены семейства *ARGOS* *A. thaliana* могут быть использованы для модификации параметров роста и в гетерологичных условиях, например, в табаке [Кулуев и др., 2014], рапсе [Михайлова, Кулуев, 2015] и амаранте [Кулуев и др., 2016]. Последующие исследования генов семейства *ARGOS* показали, что они кодируют белки, являющиеся негативными регуляторами этиленового сигнала [Shi et al., 2015]. Было показано, что белок *ARGOS* имея одинаковую локализацию с этиленовым рецептором, взаимодействует с ним через белки RTE и RTL и таким образом участвует в рецепции и трансдукции этиленового сигнала [Shi et al., 2016]. В связи с этими данными, можно предполагать, что позитивное регулирование белками *ARGOS* клеточного деления может частично реализоваться и через негативную регуляцию этиленового сигнала.

### Транскрипционные факторы

Транскрипционные факторы играют ключевую роль в регуляции экспрессии белков, контролирующих и обеспечивающих клеточное деление. Судя по всему в регуляции клеточного деления задействованы большинство семейств транскрипционных факторов. Наиболее известным семейством транскрипционных факторов, участвующих в регуляции клеточного цикла являются так называемые гомеодоменсодержащие белки [Медведев, Шарова, 2010]. К этой группе транскрипционных факторов относятся, например, SHOOT MERISTEMLESS и WUS, которые являются главными регуляторами клеточной пролиферации и поддержания стволовых клеток в центре АМП [Dodsworth, 2009; Sablowski, 2011]. Гомеодоменсодержащий транскрипционный фактор WUS, относящийся к подгруппе WOX, экспрессируется в центральной зоне апикальной меристемы в небольшой группе клеток, которые составляют организующий центр, поддерживая клетки в недифференцированном состоянии [Leibfried et al., 2005]. Транскрипционный фактор WUS негативно регулирует экспрессию генов *ARR* типа А, сдерживающих передачу цитокининового сигнала [Ikeda et al., 2009]. Цитокинины активируют продукты генов *ARR* типа В, но, в то же время, опосредованно способствуют активации генов *ARR* типа А, разрывающих запущенную этой группой гормонов цепь сигналов. WUS-фактор блокирует эту петлю обратной связи, что проявляется в цитокинин-регулируемом поддержании стволовых клеток в недифференцированном состоянии. Таким образом, цитокинины в центральной зоне апикальной меристемы могут оказывать свой эффект в полной мере только в клетках, активно экспрессирующих регуляторный белок WUS. Более того, цитокинины сами способны увеличивать уровень экспрессии гена *WUS* через рецепторный комплекс АНК4 [Sablowski, 2011].

В регуляции клеточного цикла также участвуют MYB-белки (*ALP*, *AS1*, *AtMYB2*, *AtMYB4*, *CCA*, *LHY* и др.). Транскрипционные факторы этой группы известны в основном как позитивные регуляторы клеточного деления. Например, транскрипционный фактор *AS1* экспрессируется в тканях с активной клеточной пролиферацией и контролирует клеточные деления и ранние стадии дифференцировки клеток [Sun et al., 2002].

Другое семейство транскрипционных факторов AP2/ERF у *A. thaliana* представлено 146 белками, при этом 15 из них относятся к подсемейству AP2 [Riechmann et al., 2000]. Все изученные к данному времени транскрипционные факторы подсемейства AP2 экспрессируются в

молодых, растущих органах и принимают участие в регуляции роста и развития [Nole-Wilson et al., 2005]. Например, сверхэкспрессия AP2/ERF транскрипционного фактора *LaAP2L1* способствовала увеличению размеров органов и биомассы через стимуляцию клеточного деления, причем этот фактор увеличивал уровень экспрессии генов *ANT*, *EBP1* и *CYCD3;1* [Li et al., 2013]. В подсемействе AP2 также отдельно выделяют группу *ANT*, наиболее известным представителем которого является сам транскрипционный фактор *AINTEGUMENTA* (*ANT*) [Krizek et al., 1999]. Одной из мишеней *ANT* является ген *CYCD3;1*, который регулирует клеточное деление и способствует переходу клеток на стадию S [Mizukami, Fischer, 2000]. Было показано, что трансгенные растения, экспрессирующие ген *ANT* под контролем 35S промотора, характеризуются несколько большими размерами не только генеративных [Krizek et al., 1999], но и вегетативных органов [Mizukami, Fischer, 2000] за счет стимуляции деления клеток. На примере трансгенных растений табака также было показано, что конститутивная экспрессия транскрипционного фактора *ANT* способствует увеличению размеров органов за счет положительного влияния на клеточное деление [Кулуев и др., 2013]. В то же время, конститутивная экспрессия фрагментов гена *ANT* в антисмысловой ориентации способствовала уменьшению размеров органов у трансгенных растений табака [Кулуев и др., 2012]. Совокупность полученных данных позволяет предполагать, что основной функцией *ANT*-фактора является не только поддержание меристематической компетентности в зачатках латеральных органов [Mizukami, Fischer, 2000], но и регуляция клеточного деления в растущих органах в целом [Кулуев et al., 2015]. В геноме *A. thaliana* содержатся еще 7 генов, обладающих высоким уровнем схожести с геном *ANT*, которые получили названия *AINTEGUMENTA-like* (*AIL*) с порядковыми номерами от 1 до 7 [Nole-Wilson et al., 2005]. Гены *AIL2*, *AIL3* и *AIL4* больше известны под названиями *BABY BOOM*, *PLETHORA1* и *PLETHORA2* соответственно, причем первый из них при сверхэкспрессии способствует соматическому эмбриогенезу в проростках [Boutelier et al., 2002], а два последних участвуют в регуляции клеточного деления в апикальной меристеме корня [Aida et al., 2004]. Уровень экспрессии остальных членов данной группы, а именно генов *AIL1*, *AIL5*, *AIL6* и *AIL7* также оказался наиболее высоким в молодых, активно растущих тканях и низким в зрелых листьях и стеблях [Nole-Wilson et al., 2005].

Ауксиновый сигнал поступает в клетку через рецептор TIR1, который при взаимодействии с гормоном способствует разрушению белка репрессора



Аук/IAA, который, в свою очередь, блокирует активность особой группы транскрипционных факторов ARF-семейства (Auxin Response Factor) [Li et al., 2016]. Так как ауксины регулируют клеточное деление, можно предполагать, что многие ARF-факторы также задействованы в регуляции клеточного деления. Интересно отметить, что в литературе чаще всего встречается информация о негативной регуляции клеточного деления ARF-факторами. Например, у трансгенных растений томатов с повышенной экспрессией гена *STARF9* размеры плодов были уменьшены из-за снижения активности клеточного деления, тогда как трансгенные растения с пониженной экспрессией этого гена характеризовались противоположным фенотипом [Jong et al., 2015]. В *A. thaliana* мутация в гене *ARF2* способствовала увеличению размеров органов за счет увеличения количества клеток, в связи с чем предполагается, что транскрипционный фактор *ARF2* также является негативным регулятором клеточного деления [Schruff et al., 2006]. Было показано, что ген *LATERAL ORGAN BOUNDARIES DOMAIN 18 (LBD18)* в комбинации с *LBD16* принимает участие в образовании корня, при этом в цепи генной регуляции они находятся ниже *ARF7* и *ARF19* в пути передачи ауксиновых сигналов. Оказалось, что экспрессия ANT-фактора подавляется под влиянием продукта гена *LBD18* [Lee, Kim, 2010]. В связи с этими данными можно предполагать, что негативная регуляция клеточной пролиферации высокими концентрациями ауксинов реализуется, в том числе, через ARF-факторы.

Еще одна группа транскрипционных факторов, задействованных в регуляции клеточного деления, это GRF-факторы (Growth-Regulating Factor). Эти белки экспрессируются преимущественно в активно растущих молодых тканях, например, в верхушке побега, цветочных почках и корнях [Kim et al., 2003]. Имеются сведения, что экспрессия GRF-факторов негативно регулируется микроРНК miR396. В трансгенных растениях с избыточной экспрессией miR396 уровень экспрессии GRF-факторов уменьшался, и при этом наблюдались нарушения в развитии листа, обусловленные снижением скорости клеточной пролиферации и экспрессии генов клеточного цикла. В то же время miR396 экспрессируется в основном в тканях, где клеточные деления уже завершены [Wang et al., 2011]. Коактиваторами GRF-факторов являются белки GIF (GRF-Interacting Factor), пониженная экспрессия которых способствовала, также как и у *grf*-мутантов, развитию узких листьев и лепестков из-за уменьшения количества клеток вдоль оси ширины листа [Kim, Kende, 2004]. Сверхэкспрессия AtGRF5-фактора и гена *ANGUSTIFOLIA*, кодирующего один из белков GIF, способствовала увеличению размеров органов за счет

стимуляции клеточного деления [Horiguchi et al., 2005].

В регуляции клеточного деления принимают участие также bHLH-белки (basic Helix-Loop-Helix), которые относятся к транскрипционным факторам, имеющим ДНК-связывающий домен типа «спираль-петля-спираль». Например, два bHLH гетеродимера, которые состоят из LONESOME HIGHWAY и TARGET OF MONOPTEROS 5 (TMO5)/TMO5-LIKE1 (T5L1) участвуют в регуляции периклинальных клеточных делений в сосудистых клетках в апикальной меристеме корней. Кроме того эти комплексы регулируют дифференциацию ксилемы [Katayama et al., 2015]. bHLH-фактор SPATULA (SPT) экспрессируется в основном в базальной части листьев, где наиболее высок уровень клеточной пролиферации. Мутанты *spt* характеризовались увеличенными размерами листьев за счет увеличения в них количества клеток. В то же время сверхэкспрессия гена *SPT* приводила к увеличению размеров листьев, но количество клеток в органе при этом уменьшалось. Исходя из этих данных, авторы делают вывод, что транскрипционный фактор SPT является одним из негативных регуляторов клеточного деления [Ichihashi et al., 2010].

НАС-белки (NAM, ATAF1/2, CUC2) контролируют развитие меристем и формирование органов, а также участвуют в передаче ауксинового сигнала [Медведев, Шарова, 2010] и рассматриваются в качестве регуляторов клеточного деления. Например, мембраносвязанный НАС-фактор называемый NTM1 высвобождается от мембраны и активируется в результате протеолитического расщепления, причем этот процесс находится под контролем цитокининового сигналинга. В мутантных растениях с конститутивной экспрессией гена *NTM1* обнаруживается отставание в росте, обусловленное снижением скорости клеточной пролиферации. В этих мутантных растениях наблюдалась индукция экспрессии KIP-связанных белков, которые являются ингибиторами циклин-зависимых киназ. При этом в мутантных растениях обнаруживалось уменьшение активности гистона H4 и циклин-зависимых киназ. Интересно отметить, что в то же время цитокинины стабилизируют белок NTM1. Исходя из этих данных, авторы делают вывод, что регуляция стабильности NTM1 цитокининами способствует модуляции CYCD3-связанного цитокининового сигналинга в течение клеточного цикла, что видимо и обеспечивает сбалансированное регулирование клеточного деления в растениях [Kim et al., 2006]. К негативным регуляторам клеточной пролиферации относится транскрипционный фактор OBP4, который является представителем группы факторов DOF (DNA binding with One Finger). Конститутивная и индуцибельная

сверхэкспрессия транскрипционного фактора OBP4 способствовала развитию карликовых растений, которые характеризовались снижением количества клеток в органах, а также уменьшением размеров клеток. При этом в трансгенных растениях наблюдалось уменьшение уровня экспрессии генов *CYCB1;1* и *CDKB1;1* [Xu et al., 2016]. GRAS-семейство транскрипционных факторов включает более 30 белков, участвующих в регуляции развития корня и побегов. Некоторые из них также задействованы в регуляции клеточного деления. Например, транскрипционный фактор SCARECROW участвует в формировании боковых корней через индукцию периклинальных делений меристематических клеток в организующих центрах перикарпа [Goh et al., 2016].

При прохождении границы G1/S индуцируется транскрипция генов, кодирующих белки, вовлеченные в синтез ДНК. Для транскрипции многих генов, вовлеченных в синтез ДНК, требуются транскрипционный фактор E2F семейства, которые характерны как для животных, так и для растений. Эти транскрипционные факторы регулируют транскрипцию генов, кодирующих такие белки, как дигидрофолатредуктаза, тимидилатсинтетаза, ДНК-полимераза, генов *CYCE*, *CYCA*, гена *PCNA*. У животных до активации транскрипционный фактор E2F находится в связанном с белком ретинобластомного гена Rb (pRB) состоянии и этот транскрипционный фактор не может активировать клеточные деления. При действии митогенных сигналов белок pRB в середине G1-фазы фосфорилируется комплексом CYCD-CDK4/6, что способствует высвобождению транскрипционного фактора E2F, который уже может активировать транскрипцию различных генов, продукты которых участвуют в клеточном делении [Helin, 1998]. В растениях также был обнаружен ретинобластома-подобный белок RBR (Retinoblastoma-Related - гомолог белка ретинобластомы Rb человека), который связывается с E2F-факторами и инактивирует их [Harashima, Sugimoto, 2016]. Имеются сведения, что в растениях E2Fa-с белки гетеродимеризуются с белками DPA или DPB и таким образом формируются активный транскрипционный фактор. E2Fa и E2Fb функционируют как позитивные регуляторы клеточного деления, способствуя входу клеток в клеточный цикл, однако эти белки участвуют и в регуляции эндоцикла [Del Pozo et al., 2007]. Действительно гетеродимерный транскрипционный фактор E2Fa-DPa способен индуцировать как клеточные деления посредством стимуляции экспрессии *CDKB1;1*, так и переход на эндоцикл. *CDKB1;1* в свою очередь стимулирует клеточные деления и блокирует эндоредупликацию [Boudolf et al.,

2004]. Из этих данных следует, что транскрипционный фактор E2Fa-DPa стимулирует переход к эндоциклу лишь в тех клетках, где низкое содержание *CDKB1;1* и активация экспрессии этой CDK транскрипционным фактором E2Fa-DPa блокирована, видимо белком RBR. Протеосомная деградация транскрипционного фактора AtE2Fc определяется E3 убиквитин-лигазным комплексом (убиквитин-SCF<sup>AtSKP2</sup>) и зависит от фосфорилирования циклин-зависимыми протеинкиназами. В ауксин-резистентных мутантах *axr1-12*, в которых ослаблен CUL1 компонент в E3 убиквитинлигазном комплексе обнаруживаются высокие уровни AtE2Fc белков, что свидетельствует о дисфункции в контроле стабильности данного транскрипционного фактора. В свою очередь сверхэкспрессия AtE2Fc-фактора отрицательно влияет на клеточное деление, при этом наблюдается снижение экспрессии гена-регулятора клеточного цикла *AtCDC6*. Исходя из того, что протеосомная деградация AtE2Fc-фактора стимулируется светом, авторы заключают, что транскрипционный фактор AtE2Fc является негативным регулятором клеточного деления и вероятно его функция важна при переходе от скотоморфогенеза к фотоморфогенезу [Del Pozo et al., 2002].

В целом, транскрипционные факторы являются важнейшими регуляторами клеточного деления, причем активность многих из них часто реализуется через индуцирование экспрессии циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ.

#### Циклины и циклин-зависимые протеинкиназы

Под влиянием митотических сигналов у всех эукариот одними из первых активируются гены, кодирующие белки циклины, получившие свое название от того, что их внутриклеточная концентрация периодически изменяется по мере прохождения клеток через клеточный цикл, достигая максимума на его определенных стадиях. Циклины являются специфическими активаторами семейства циклин-зависимых протеинкиназ (CDK) - ключевых участников индукции экспрессии генов, контролирующих клеточный цикл. Активация индивидуальной CDK происходит после ее взаимодействия со специфическим циклином, и образование этого комплекса становится возможным после достижения циклином критической концентрации. В ответ на уменьшение внутриклеточной концентрации конкретного циклина происходит обратимая инактивация соответствующей CDK. Каждый тип циклинов, обозначаемых от А до Н, имеет гомологичный участок (100 аминокислотных остатков, называемый "циклиновый бокс"). Этот участок отвечает за связывание с CDK. У *A. thaliana* имеется семь классов CDK: от А до G,

причем у всех эукариот CDKA – главные регуляторы G1/S- и G2/M-переходов, имеющие консервативный PSTAIRE-мотив связывания с CYC [Doonan et al., 2009]. Киназы класса CDKB связываются с CYC при помощи PPTA/TLRE-мотива и функционируют в основном при переходе G2/M [Новикова и др., 2013]. В целом у *A. thaliana* имеется 40 различных циклинов, содержание которых меняется в ходе клеточного цикла [Wang et al., 2004]. Пик экспрессии митотических циклинов А и В приходится, соответственно, на S/G2/M и G2/M переходы, где функцию их партнеров выполняют CDKA и CDKB. Главными регуляторами G1/S-перехода являются CYCD, имеющие в N-концевой области LxCx(D/E)-мотив связывания с белком RBR, а также PEST-мотив, который, в свою очередь, обеспечивает деградацию по протеасомному пути. Чаще всего партнерами CYCD являются CDKA и CDKB. После присоединения циклина к протеиназе комплекс CDK-CYC должен быть еще активирован. Активность комплексов CDK-циклин регулируется группой белков, которые имеют общее название SKI (от CDK Inhibitor). К этой группе относятся ICK (от Interactor/Inhibitor of Cdc2 kinase), которые, по-видимому, активны и при G1/S-, и при G2/M-переходах, хотя предполагается, что функционирование ICK необходимо, в первую очередь, для входа в S-фазу [Новикова и др., 2013].

В настоящее время в литературе имеется большое количество сведений о молекулярных механизмах того, как циклины типа D контролируют переход из фазы G1 в S через так называемый циклин-ретинобластомный путь (CYCD/RBR) [Huntley et al., 1998]. Ключевая цель фосфорилирования D-циклин-киназ – белок RBR, который усиливает гистон-деацетилазную активность транскрипционных факторов E2F/DP, ингибируя транскрипцию E2F-регулируемых генов. Фосфорилирование RBR приводит к потере связи с E2F-факторами, приводя к высвобождению от транскрипционного сайленсинга E2F-регулируемых генов и последующего перехода в S-фазу [de Jager, Murray, 1999].

Проведённые исследования CYCD-связанных генов в геноме *A. thaliana* показали, что существует десять генов CYCD, формирующих 6-7 групп, большинство из которых ещё подробно не изучены. Группа CYCD3 включает три гена, из которых CYCD3;1 стал наиболее широко известным благодаря ряду публикаций [Oakenfull et al., 2002; Vandepoele et al., 2002]. Было показано, что экспрессия гена CYCD3;1 связана с пролиферирующими тканями и отсутствует в зрелых органах [Dewitte et al., 2003]. В культуре клеток уровень мРНК CYCD3;1 не зависит от стадии клеточного цикла, как это характерно для

экспрессии митотических циклинов. Экспрессия CYCD3;1 зависит в первую очередь от доступности сукцинил-КоА и фитогормонов. Повторное добавление сукцинил-КоА к клеточным культурам, лишенным его, приводит к индукции экспрессии CYCD3;1 в поздней G1-фазе [Menges, Murray, 2002]. Впоследствии содержание мРНК гена CYCD3;1 остаётся на относительно постоянном уровне в делящихся клетках. Более того, после ответной реакции на сукцинил-КоА, CYCD3;1 индуцируется с помощью цитокининов и, в меньшей степени, с помощью брассиностероидов и других митогенных фитогормонов, включая ауксины и гиббереллины, причём это происходит как в клеточных культурах, так и в целых растениях [Riou-Khamlichi et al., 1999; Hu et al., 2000; Oakenfull et al., 2002]. Кроме того, экспланты листьев, которые постоянно экспрессируют CYCD3;1, способны образовывать каллусы в отсутствие экзогенного цитокинина [Riou-Khamlichi et al., 1999]. Активация CYCD3;1 в течение фазы G1, вместе с реакцией на внешние факторы, в том числе и на фитогормоны, которые являются ключевыми регуляторами пролиферации и дифференциации, говорит о том, что CYCD3;1 может принимать участие в интеграции пролиферативных и других сигналов. Чтобы проанализировать возможную роль CYCD3;1 в процессах пролиферации и дифференциации были созданы трансгенные растения *A. thaliana* с повышенной экспрессией гена CYCD3;1 [Dewitte et al., 2003]. Сравнение уровней плоидности показало, что клетки растений со сверхэкспрессией гена CYCD3;1 были по большей части недостаточно дифференцированы, и имели долю ядер с содержанием ДНК >4С, в то время как розеточные листья дикого типа имели долю ядер с ДНК 8С, 16С и 32С [Dewitte et al., 2003]. В трансгенных растениях уровень экспрессии RBR был увеличен, и авторы связывают это с тем, что этот белок является негативным регулятором CYCD3;1-связанной киназной активности. Таким образом, конститутивная экспрессия CYCD3;1 уменьшает объемы клеток в фазе G1 клеточного цикла и приводит к гиперпролиферации эпидермальных тканей листа, в целом замедляя развитие растения и приводя к нарушениям дифференциации в тканях из-за замедления фазы G0 в листьях и семядолях. Происходит разъединение клеточного цикла и роста клеток в АМП и листьях. Для нормального протекания процессов дифференциации различных типов клеток, которое коррелирует с поздними стадиями развития листа [Donnelly et al., 1999], требуется завершение клеточного цикла. Мы считаем, что активация экспрессии CYCD3;1 и других пока неизвестных генов транскрипционным фактором ANT – важный фактор в запуске роста клеток

растяжением и дифференциации в растениях [Kuluev et al., 2015]. Совокупность полученных данных свидетельствует о важной роли именно продукта гена *CYCD3;1* при переходе от клеточной пролиферации к конечным стадиям дифференциации [Dewitte et al., 2003].

Как отмечалось выше, размеры органов и строение растения в целом зависят от числа клеток, которые после определенного числа делений обязательно проходят стадии клеточного растяжения и функциональной специализации [den Boer, Murgay, 2000]. Клеточная дифференциация часто бывает скоординирована с уменьшением активности или даже остановкой деления [Donnelly et al., 1999], однако попытки определить молекулярные связи между контролем клеточного цикла и дифференциацией пока не увенчались успехом. Было показано, что манипуляции с компонентами клеточного цикла, включая циклин-зависимые киназы (CDK), белки-ингибиторы CDK и митотические циклины [Doerner et al., 1996] влияют на длительность фаз клеточного цикла, число клеточных циклов и в целом на окончательные размеры клетки. Данные регуляторы влияют непосредственно на клеточный цикл и не нарушают процессы дифференциации. Уменьшение экспрессии CDK-активирующих киназ снижает активность CDK и способствует дифференциации меристематических клеток в корнях, однако остановка клеточного цикла происходит после дифференциации и не может быть воспроизведена блокаторами клеточного цикла [Umeda et al., 2000]. Следовательно, механизмы, контролируемые дифференциацию, могут функционировать независимо от клеточного цикла.

Субстратами CDK/циклиновых комплексов являются белки, регулирующие транскрипцию, белки цитоскелета, белки, ассоциированные с хроматином (гистон H1), белки ядерной мембраны, регуляторный белок RBR, а также многочисленная группа влияющих на полимеризацию, стабильность и пространственное расположение микротрубочек и актиновых филаментов белков-стабилизаторов или дестабилизаторов и моторных белков, к числу которых относятся разные виды MAP, белки, участвующие в дестабилизации микротрубочек, транслокаторы микротрубочек, участвующие в образовании митотического веретена и моторные KLPs белки, поддерживающие его биполярную структуру. Циклин-зависимые протеинкиназы также активируют  $\alpha$ -тубулин, ассоциированные с микротрубочками белки, белки centrosom, гомологов фактора элонгации EF1- $\alpha$  и других белков, участвующих в формировании centrosom. Также комплексы CDK/CYC фосфорилируют белки, участвующие в контроле организации актинов:

белки-миозины, динеин-подобные полипептиды, белки-гомологи кинезина и белки, ассоциированные с актиновыми филаментами [Цыганкова и др., 2005]. Таким образом, именно CDK/циклиновые комплексы являются ключевым звеном в регуляции клеточного деления, которые непосредственно и активируют многочисленные белки, участвующие в обеспечении деления клеток. Это означает, что гены циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ могут стать ключевыми мишенями при генно-инженерных манипуляциях в целях регуляции клеточного деления в растениях.

### Заключение

Деление клеток у растений представляет собой сложный и скоординированный процесс, который контролируется множеством экзогенных и эндогенных факторов на клеточном, тканевом и организменном уровнях. Основные компоненты клеточной сигнализации, такие как фитогормоны, рецепторы, вторичные посредники, ионы кальция, протеиназы, протеинфосфатазы, транскрипционные факторы, комплексы CDK/циклинов на сегодняшний день довольно подробно исследованы. В то же время роль сигнальных пептидов, систем трансдукции внутриклеточных сигналов, микроРНК, а также эпигенетических механизмов в регуляции клеточного деления остается малоизученной. Не до конца изученными также остаются непосредственные участники клеточного деления и механизмы их активации. Эти данные актуальны не только для фундаментальной науки, но и для генной инженерии, селекции растений и растениеводства, так как полученные знания могут быть использованы в сельском хозяйстве и при планировании работ по созданию новых сортов культурных растений с хозяйственно-ценными признаками. В первую очередь, для модуляции клеточной пролиферации в растениях могут быть использованы экзогенные фитогормоны, но они имеют существенное ограничение, так как оказывают свое положительное действие лишь тогда, когда в растении по разным причинам недостает эндогенных гормонов. Основными мишенями для генно-инженерных манипуляций с целью модуляции клеточной пролиферации могут быть предложены гены транскрипционных факторов, циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ. Однако для генной инженерии в этой области также существует большое количество нерешенных проблем, например, в трансгенных растениях часто удается повысить уровень экспрессии белков, участвующих в регуляции клеточного деления, однако клетки способны сохранять меристематическую компетентность лишь на определенное время, что

часто ограничивает действие трансгена. Более того, сверхэкспрессия лишь регуляторов клеточного деления чаще всего не приводит к увеличению продуктивности, так как клетки после деления обязательно должны еще расти растяжением и дифференцироваться.

#### Литература

1. Додуева И.Е., Кирюшкин А.С., Юрлова Е.В., Осипова М.А., Бузовкина И.С., Лутова Л.А. Влияние цитокининов на экспрессию генов *CLE* редиса // Физиология растений. 2013. Т. 60. № 3. С. 399–407.
2. Кошкин Е.И. Физиология устойчивости сельскохозяйственных культур // Москва: Дрофа. 2010. 638с.
3. Кулуев Б.Р., Князев А.В., Лебедев Я.П., Постригань Б.Н., Чемерис А.В. Получение трансгенных растений табака, экспрессирующих консервативные участки гена *AINTEGUMENTA* в антисмысловой ориентации // Физиология растений. 2012. №3. С. 341–353.
4. Кулуев Б.Р., Князев А.В., Чемерис А.В., Вахитов В.А. Морфологические особенности трансгенных растений табака, экспрессирующих ген *AINTEGUMENTA* рапса под контролем промотора вируса мозаики георгина // Онтогенез. 2013. Т. 44. №2. С. 110–114.
5. Кулуев Б.Р., Князев А.В., Никоноров Ю.М., Чемерис А.В. Эстрадиол-индуцибельная и цветоспецифичная экспрессия генов *ARGOS* и *ARGOS-LIKE* в трансгенных растениях табака // Генетика. 2014. Т. 50. №8. С. 918–929.
6. Кулуев Б.Р. Молекулярные механизмы регуляции размеров органов у растений // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. 2015. Уфа. 47с.
7. Кулуев Б.Р., Михайлова Е.В., Таипова Р.М., Чемерис А.В. Изменение фенотипа трансгенных растений амаранта *Amaranthus retroflexus* L. с конститутивной экспрессией гена *ARGOS-LIKE* // Генетика. 2016. Т. 52. №12. С. 1388–1397.
8. Лутова Л.А., Додуева И.Е. Роль меристемоспецифичных генов растений в формировании генетических опухолей // Онтогенез. 2007. Т. 38. №6. С. 420–433.
9. Медведев С.С. Физиология растений. Учеб. для студентов и аспирантов биол. фак. ун-тов. С.-Петербург. гос. ун-т. СПб. 2004. 334с.
10. Медведев С.С., Шарова Е.И. Генетическая и эпигенетическая регуляция развития растительных организмов // Журнал Сибирского федерального университета. 2010. Т. 3. С. 109–129.
11. Михайлова Е.В., Кулуев Б.Р. Создание трансгенного рапса (*Brassica napus* L) с конститутивной экспрессией гена *ARGOS-LIKE* *Arabidopsis thaliana* методом погружения цветков // Биотехнология. 2015. №5. С. 49-58.
12. Новикова Г.В., Носов А.В., Степанченко Н.С., Фоменков А.А., Мамаева А.С., Мошков И.Е. Пролиферация клеток растений и ее регуляторы // Физиология растений. 2013. Т. 60. №4. С. 529–536.
13. Нургалева Э.З., Кулуев Б.Р. Морфологический анализ трансгенных растений табака, сверхэкспрессирующих ген *CLAVATA3* *A. thaliana* // Вестник Башкирского университета. 2014. Т. 19. №1. С. 61–66.
14. Осипова М.А., Долгих Е.А., Лутова Л.А. Роль транскрипционных факторов *WOX* и *KNOX* в развитии и опухолеобразовании у растений // Экологическая генетика. 2006. Т. 4. С. 3–9.
15. Сахабутдинова А.Р., Ласточкина О.В., Шакирова Ф.М. Влияние метилжасмоната на рост и гормональный статус проростков пшеницы // Агрехимия. 2009. №7. С. 48–53.
16. Тарчевский И.А. Метаболизм растений при стрессе (избранные труды) // Казань: Фэн. 2001. 448с.
17. Филлин А.Н., Иванов В.Б. Влияние 2,4-Д на пролиферацию и растяжение клеток в корнях *Arabidopsis thaliana* // Физиология растений. 2016. Т. 63. №1. С. 174–179.
18. Фоменков А.А., Носов А.В., Ракитин В.Ю., Ракитин В.Ю., Суханова Е.С., Мамаева А.С., Соболева Г.И., Носов А.М., Новикова Г.В. Этилен сопровождает пролиферацию культивируемых клеток растений или участвует в ее регуляции? // Физиология растений. 2015. Т. 62. №6. С. 839–846.
19. Цыганкова В.А., Галкина Л.А., Мусатенко Л.И., Сытник К.М. Генетический и эпигенетический контроль роста и развития растений. Гены биосинтеза ауксинов и ауксин-регулируемые гены, контролирующие деление и растяжение клеток растений // Биополимеры и клетка. 2005. Т. 21. №2. С. 107–133.
20. Achard P, Gusti A, Cheminant S., Alioua M., Dhondt S., Coppens F., Beemster G.T., Genschik P. Gibberellin signaling controls cell proliferation rate in *Arabidopsis* // Curr Biol. 2009. V. 19. P. 1188–1193.
21. Aida M., Beis D., Heidstra R., Willemsen V., Blilou I., Galinha C., Nussaume L., Noh Y.S., Amasino R., Scheres B. The *PLETHORA* genes mediate patterning of the *Arabidopsis* root stem cell niche // Cell. 2004. V. 119. P. 109–120.
22. Agusti J., Herold S., Schwarz M., Sanchez P., Ljung K., Dun E.A., Brewer P.B., Beveridge C.A., Sieberer T., Sehr E.M., Greb T. Strigolactone signaling is required for auxin-dependent stimulation of secondary growth in plants // Proc Natl Acad Sci USA. 2011. V. 108. 20242–20247.

23. Apelbaum A., Burg S.P. Effect of ethylene on cell division and deoxyribonucleic acid synthesis in *Pisum sativum* // *Plant Physiol.* 1972. V. 50. P. 117–124.
24. Asahina M., Iwai H., Kikuchi A., Yamaguchi S., Kamiya Y., Kamada H., Satoh S. Gibberellin produced in the cotyledon is required for cell division during tissue reunion in the cortex of cut cucumber and tomato hypocotyls // *Plant Physiol.* 2002. V. 129. P. 201–210.
25. Barlow P.W., Pilet P.E. The effect of abscisic acid on cell growth, cell division and DNA synthesis in the maize root meristem // *Physiol. Plant.* 1984. V. 62. P. 125–132.
26. Boudolf V., Vlieghe K., Beemster G.T., Magyar Z., Torres Acosta J.A., Maes S., Van Der Schueren E., Inzé D., De Veylder L. The plant-specific cyclin-dependent kinase CDKB1;1 and transcription factor E2Fa-DPa control the balance of mitotically dividing and endoreduplicating cells in *Arabidopsis* // *Plant Cell.* 2004. V. 16. P. 2683–2692.
27. Boutilier K., Offringa R., Sharma V.K., Kieft H., Ouellet T., Zhang L., Hattori J., Liu C.M., van Lammeren A.A., Miki B.L., Custers J.B., van Lookeren Campagne M.M. Ectopic expression of BABY BOOM triggers a conversion from vegetative to embryonic growth // *Plant Cell.* 2002. V. 14. P. 1737–1749.
28. Cheon J., Park S.Y., Schulz B., Choe S. *Arabidopsis* brassinosteroid biosynthetic mutant *dwarf7-1* exhibits slower rates of cell division and shoot induction // *BMC Plant Biol.* 2010. V. 10. P. 270.
29. Clark S.E., Williams R.W., Meyerowitz E.M. The *CLAVATA1* gene encodes a putative receptor kinase that controls shoot and floral meristem size in *Arabidopsis* // *Cell.* 1997. V. 89. P. 575–585.
30. Dalessandro G., Borraccino G. Inhibitory effect of fusicochin on cell division // *Plant Cell Physiol.* 1979. V. 20. P. 1135–1139.
31. De Jager S.M., Murray J.A. Retinoblastoma proteins in plants // *Plant Mol Biol.* 1999. V. 41. P. 295–299.
32. Del Pozo J.C., Boniotti M.B., Gutierrez C. *Arabidopsis* E2Fc functions in cell division and is degraded by the ubiquitin-SCF(AtSKP2) pathway in response to light // *Plant Cell.* 2002. V. 14. P. 3057–3071.
33. Del Pozo J.C., Diaz-Trivino S., Cisneros N., Gutierrez C. The E2FC-DPB transcription factor controls cell division, endoreplication and lateral root formation in a SCF-dependent manner // *Plant Signal Behav.* 2007. V. 2. P. 273–274.
34. Den Boer B.G.W., Murray J.A.H. Triggering the cell cycle in plants // *Trends Cell Biol.* 2000. V. 10. P. 245–250.
35. Dewitte W., Riou-Khamlichi C., Scofield S., Healy J.M., Jacquard A., Kilby N.J., Murray J.A. Altered cell cycle distribution, hyperplasia, and inhibited differentiation in *Arabidopsis* caused by the D-type cyclin *CYCD3* // *Plant Cell.* 2003. V. 15. P. 79–92.
36. Dodsworth S. A diverse and intricate signalling network regulates stem cell fate in the shoot apical meristem // *Dev Biol.* 2009. V. 336. P. 1–9.
37. Doerner P., Jorgensen J.E., You R., Steppuhn J. Control of root growth and development by cyclin expression // *Nature.* 1996. V. 380. P. 520–523.
38. Donnelly P.M., Bonetta D., Tsukaya H., Dengler R.E., Dengler N.G. Cell cycling and cell enlargement in developing leaves of *Arabidopsis* // *Dev Biol.* 1999. V. 215. P. 407–419.
39. Doonan J.H., Kitsios G. Functional evolution of cyclin-dependent kinases // *Mol. Biotechnol.* 2009. V. 42. P. 14–29.
40. Dun E.A., de Saint Germain A., Rameau C., Beveridge C.A. Antagonistic action of strigolactone and cytokinin in bud outgrowth control // *Plant Physiol.* 2012. V. 158. P. 487–498.
41. Feng G., Qin Z., Yan J., Zhang X., Hu Y. *Arabidopsis ORGAN SIZE RELATED1* regulates organ growth and final organ size in orchestration with *ARGOS* and *ARL* // *New Phytologist.* 2011. V. 191. P. 635–646.
42. Goh T., Toyokura K., Wells D.M., Swarup K., Yamamoto M., Mimura T., Weijers D., Fukaki H., Laplace L., Bennett M.J., Guyomarc'h S. Quiescent center initiation in the *Arabidopsis* lateral root primordia is dependent on the SCARECROW transcription factor // *Development.* 2016. pii: dev.135319.
43. Gonzalez-Garcia M.P., Vilarrasa-Blasi J., Zhiponova M., Divol F., Mora-García S., Russinova E., Caño-Delgado A.I. Brassinosteroids control meristem size by promoting cell cycle progression in *Arabidopsis* roots // *Development.* 2011. V. 138. P. 849–859.
44. Hansen E., Olsen J.E., Junttila O. Gibberellins and subapical cell divisions in relation to bud set and bud break in *Salix pentandra* // *J Plant Growth Regul.* 1999. V. 18. P. 167–170.
45. Harashima H., Kato K., Shinmyo A., Sekine M. Auxin is required for the assembly of A-type cyclin-dependent kinase complexes in tobacco cell suspension culture // *J Plant Physiol.* 2007. V. 164. P. 1103–1112.
46. Harashima H., Sugimoto K. Integration of developmental and environmental signals into cell proliferation and differentiation through RETINOBLASTOMA-RELATED 1 // *Curr Opin Plant Biol.* 2016. V. 29. P. 95–103.
47. Harris J.M. Abscisic acid: hidden architect of root system structure // *Plants.* 2015. V. 4. P. 548–572.
48. Helin K. Regulation of cell proliferation by the E2F transcription factors // *Curr Opin Genet Dev.* 1998. V. 8. P. 28–35.
49. Hoffmann B., Proust H., Belcram K., Labrune C., Boyer F.D., Rameau C., Bonhomme S. Strigolactones inhibit caulonema elongation and cell division in the moss *Physcomitrella patens* // *PLoS One.* 2014. V. 9:e99206.

50. Horiguchi G., Kim G.T., Tsukaya H. The transcription factor AtGRF5 and the transcription coactivator AN3 regulate cell proliferation in leaf primordia of *Arabidopsis thaliana* // *Plant J.* 2005. V. 43. P. 68–78.
51. Horvath B.M., Magyar Z., Zhang Y., Hamburger A.W., Bako L., Visser R.G., Bachem C.W., Bögre L. EBP1 regulates organ size through cell growth and proliferation in plants // *EMBO J.* 2006. V. 25. P. 4909–4920.
52. Hu Y., Bao F., Li J. Promotive effect of brassinosteroids on cell division involves a distinct CycD3-induction pathway in *Arabidopsis* // *Plant J.* 2000. V. 24. P. 693–701.
53. Hu Y., Xie Q., Chua N. The *Arabidopsis* auxin-inducible gene *ARGOS* controls lateral organ size // *Plant Cell.* 2003. V. 15. P. 1951–1961.
54. Huang Y.W., Tsay W.S., Chen C.C., Lin C.W., Huang H.J. Increased expression of the rice C-type cyclin-dependent protein kinase gene, *Oryza;CDKC;1*, in response to salt stress // *Plant Physiol Biochem.* 2008. V. 46. P. 71–81.
55. Huntley R., Healy S., Freeman D., Lavender P., de Jager S., Greenwood J., Makker J., Walker E., Jackman M., Xie Q., Bannister A.J., Kouzarides T., Gutiérrez C., Doonan J.H., Murray J.A. The maize retinoblastoma protein homologue ZmRb-1 is regulated during leaf development and displays conserved interactions with G1/S regulators and plant cyclin D (CycD) proteins // *Plant Mol Biol.* 1998. V. 37. P. 155–169.
56. Ichihashi Y., Horiguchi G., Gleissberg S., Tsukaya H. The bHLH transcription factor SPATULA controls final leaf size in *Arabidopsis thaliana* // *Plant Cell Physiol.* 2010. V. 51. P. 252–261.
57. Ikeda M., Mitsuda N., Ohme-Takagi M. *Arabidopsis* WUSCHEL is a bifunctional transcription factor that acts as a repressor in stem cell regulation and as an activator in floral patterning // *Plant Cell.* 2009. V. 21. P. 3493–3505.
58. Jong M., Wolters-Arts M., Schimmel B., Stultiens C.L., de Groot P.F., Powers S.J., Tikunov Y.M., Bovy A.G., Mariani C., Vriezen W.H., Rieu I. *Solanum lycopersicum* AUXIN RESPONSE FACTOR 9 regulates cell division activity during early tomato fruit development // *J Exp Bot.* 2015. V. 66. P. 3405–3416.
59. Katayama H., Iwamoto K., Kariya Y., Asakawa T., Kan T., Fukuda H., Ohashi-Ito K. A negative feedback loop controlling bHLH complexes is involved in vascular cell division and differentiation in the root apical meristem // *Curr Biol.* 2015. V. 7. P. 3144–3150.
60. Kato F., Araki M., Miyazawa Y., Fujii N., Takeda K., Suge H., Takahashi H. Factors responsible for deep-sowing tolerance in wheat seedlings: varietal differences in cell proliferation and the co-ordinated synchronization of epidermal cell expansion and cortical cell division for the gibberellin-mediated elongation of first internodes // *Ann Bot.* 2011. V. 108. P. 439–447.
61. Kim J.H., Choi D., Kende H. The AtGRF family of putative transcription factors is involved in leaf and cotyledon growth in *Arabidopsis* // *Plant J.* 2003. V. 36. P. 94–104.
62. Kim J.H., Kende H. A transcriptional coactivator, AtGIF1, is involved in regulating leaf growth and morphology in *Arabidopsis* // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004. V. 101. P. 13374–13379.
63. Kim Y.S., Kim S.G., Park J.E., Park H.Y., Lim M.H., Chua N.H., Park C.M. A membrane-bound NAC transcription factor regulates cell division in *Arabidopsis* // *Plant Cell.* 2006. V. 18. P. 3132–3144.
64. Kinoshita A., Betsuyaku S., Osakabe Y., Mizuno S., Nagawa S., Stahl Y., Simon R., Yamaguchi-Shinozaki K., Fukuda H., Sawa S. RPK2 is an essential receptor-like kinase that transmits the CLV3 signal in *Arabidopsis* // *Development.* 2010. V. 137. P. 3911–3920.
65. Kinoshita A., ten Hove C.A., Tabata R., Yamada M., Shimizu N., Ishida T., Yamaguchi K., Shigenobu S., Takebayashi Y., Iuchi S., Kobayashi M., Kurata T., Wada T., Seo M., Hasebe M., Blilou L., Fukuda H., Scheres B., Heidstra R., Kamiya Y., Sawa S. A plant U-box protein, PUB4, regulates asymmetric cell division and cell proliferation in the root meristem // *Development.* 2015. V. 142. P. 444–453.
66. Krizek B.A. Ectopic expression of AINTEGUMENTA in *Arabidopsis* plants results in increased growth of floral organs // *Dev Genet.* 1999. V. 25. P. 224–236.
67. Krizek B. AINTEGUMENTA and AINTEGUMENTA-LIKE6 act redundantly to regulate *Arabidopsis* floral growth and patterning // *Plant Physiol.* 2009. V. 150. P. 1916–1929.
68. Kuluev B.R., Avalbaev A.M., Nurgaleeva E.Z., Knyazev A.V., Nikonorov Y.M., Chemeris A.V. Role of AINTEGUMENTA-like gene *NtANTL* in the regulation of tobacco organ growth // *J Plant Physiol.* 2015. V. 189. P. 11–23.
69. Lee H.W., Kim J. Ectopic expression of LBD18/ASL20 results in arrest of plant growth and development with repression of AINTEGUMENTA and PLETHORA genes // *J Plant Biol.* 2010. V. 53. P. 214–221.
70. Leibfried A., To J.P., Busch W., Stehling S., Kehle A., Demar M., Kieber J.J., Lohmann J.U. WUSCHEL controls meristem function by direct regulation of cytokinin-inducible response regulators // *Nature.* 2005. V. 438. P. 1172–1175.
71. Li A., Zhou Y., Jin C., Song W., Chen C., Wang C. LaAP2L1, a heterosis-associated AP2/EREBP transcription factor of *Larix*, increases organ size and final biomass by affecting cell proliferation in

- Arabidopsis // *Plant Cell Physiol.* 2013. V. 54. P. 1822–1836.
72. Li S.B., Xie Z.Z., Hu C.G., Zhang J.Z. A review of auxin response factors (ARFs) in plants // *Front Plant Sci.* 2016. V. 7.
73. Love J., Bjorklund S., Vahala J., Hertzberg M., Kangasjärvi J., Sundberg B. Ethylene is an endogenous stimulator of cell division in the cambial meristem of *Populus* // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009. V. 106. P. 5984–5989.
74. Manchado-Rojo M., Weiss J., Egea-Cortines M. Validation of *Aintegumenta* as a gene to modify floral size in ornamental plants // *Plant Biotechnol J.* 2014. V. 12. P. 1053–1065.
75. Mehrnia M., Balazadeh S., Zanol M.I., Mueller-Roeber B. EBE, an AP2/ERF transcription factor highly expressed in proliferating cells, affects shoot architecture in *Arabidopsis* // *Plant Physiol.* 2013. V. 162. P. 842–857.
76. Meguro A., Sato Y. Salicylic acid antagonizes abscisic acid inhibition of shoot growth and cell cycle progression in rice // *Sci Rep.* 2014. V. 4.
77. Meng L., Feldman L.J. CLE14/CLE20 peptides may interact with CLAVATA2/CORYNE receptor-like kinases to irreversibly inhibit cell division in the root meristem of *Arabidopsis* // *Planta.* 2010. V. 232. P. 1061–1074.
78. Menges M., Murray J.A.H. Synchronous *Arabidopsis* suspension cultures for analysis of cell-cycle gene activity // *Plant J.* 2002. V. 30. P. 203–212.
79. Mizukami Y., Fischer R.L. Plant organ size control: AINTEGUMENTA regulates growth and cell numbers during organogenesis // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000. V. 97. P. 942–947.
80. Nelissen H., Rymen B., Jikumaru Y., Demuyneck K., Van Lijsebettens M., Kamiya Y., Inzé D., Beebster G.T. A Local maximum in gibberellin levels regulates maize leaf growth by spatial control of cell division // *Curr Biol.* 2012. V. 22. P. 1183–1187.
81. Noir S., Bomer M., Takahashi N., Ishida T., Tsui T.L., Balbi V., Shanahan H., Sugimoto K., Devoto A. Jasmonate controls leaf growth by repressing cell proliferation and the onset of endoreduplication while maintaining a potential stand-by mode // *Plant Physiol.* 2013. V. 161. P. 1930–1951.
82. Nole-Wilson S., Tranby T.L., Krizek B.A. *AINTEGUMENTA-like (AIL)* genes are expressed in young tissues and may specify meristematic or division-competent states // *Plant Mol. Biol.* 2005. V. 57. P. 613–628.
83. Oakenfull E.A., Riou-Khamlichi C., Murray J.A.H. Plant D-type cyclins and the control of G1 progression // *Philosophical Transactions: Biological Sciences, Royal Society, London.* 2002. V. 357. P. 749–760.
84. Ortega-Martinez O., Pernas M., Carol R.J., Dolan L. Ethylene modulates stem cell division in the *Arabidopsis thaliana* root // *Science.* 2007. V. 317. P. 507–510.
85. Riechmann J.L., Heard J., Martin G., Reuber L., Jiang C., Keddie J., Adam L., Pineda O., Ratcliffe O.J., Samaha R.R., Creelman R., Pilgrim M., Broun P., Zhang J.Z., Ghandehari D., Sherman B.K., Yu G. *Arabidopsis* transcription factors: genome-wide comparative analysis among eukaryotes // *Science.* 2000. V. 290. P. 2105–2110.
86. Riou-Khamlichi C., Huntley R., Acqumard A., Murray J.A.H. Cytokinin activation of *Arabidopsis* cell division through a D-type cyclin // *Science.* 1999. V. 283. P. 1541–1544.
87. Rivas-San Vicente M., Javier P. Salicylic acid beyond defense: its role in plant growth and development // *J Exp Bot.* 2011. V. 62. P. 3321–3338.
88. Sablowski R. Plant stem cell niches: from signalling to execution // *Curr Opin Plant Biol.* 2011. V. 14. P. 4–9.
89. Sauter M., Kende H. Gibberellin-induced growth and regulation of the cell division cycle in deepwater rice // *Planta.* 1992. V. 188. P. 362–368.
90. Schruff M.C., Spielman M., Tiwari S., Adams S., Fenby N., Scott R.J. The AUXIN RESPONSE FACTOR 2 gene of *Arabidopsis* links auxin signalling, cell division, and the size of seeds and other organs // *Development.* 2006. V. 133. P. 251–261.
91. Shakirova F.M., Sakhabutdinova A.R., Bezrukova V., Fatkhutdinova R.A., Fatkhutdinova D.R. Changes in the hormonal status of wheat seedlings induced by salicylic acid and salinity // *Plant Science.* 2003. V. 164. P. 317–322.
92. Shi J., Habben J.E., Archibald R., Drummond B.J., Chamberlin M.A., Williams R.W., Lafitte H.R., Weers B.P. Overexpression of *ARGOS* genes modifies plant sensitivity to ethylene, leading to improved drought tolerance in both *Arabidopsis* and maize // *Plant Physiol.* 2015. V. 169. P. 266–282.
93. Shi J., Drummond B.J., Wang H., Archibald R.L., Habben J.E. Maize and *Arabidopsis* ARGOS proteins interact with ethylene receptor signaling complex, supporting a regulatory role for ARGOS in ethylene signal transduction // *Plant Physiol.* 2016. V. 171. P. 2783–2797.
94. Shinohara H., Matsubayashi Y. Arabinosylated glycopeptide hormones: new insights into CLAVATA3 structure // *Curr Opin Plant Biol.* 2010. V. 13. P. 515–519.
95. Stoyanova-Bakalova E., Petrov P.I., Gigova L., Baskin T.I. Differential effects of methyl jasmonate on growth and division of etiolated zucchini cotyledons // *Plant Biol (Stuttg).* 2008. V.10. P. 476–484.
96. Sun Y., Zhou Q., Zhang W., Fu Y., Huang H. ASYMMETRIC LEAVES1, an *Arabidopsis* gene that is



- involved in the control of cell differentiation in leaves // *Planta*. 2002. V. 214. P. 694–702.
97. Takatsuka H., Umeda M. Hormonal control of cell division and elongation along differentiation trajectories in roots // *J Exp Bot*. 2014. V. 65. P. 2633–2643.
98. Umeda M., Umeda-Hara C., Uchimiya H. A cyclin-dependent kinase-activating kinase regulates differentiation of root initial cells in *Arabidopsis* // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000. V. 97. P. 13396–13400.
99. van den Heuvel K.J.P.T., Barendse G.W.M., Wullems G.J. Effect of gibberellic acid on cell division and cell elongation in anthers of the gibberellin deficient *gib-1* mutant of tomato // *Plant Biology*. 2001. V. 3. P. 124–131.
100. Vandepoele K., Raes J., De Veylder L., Rouze P., Rombauts S., Inze D. Genome-wide analysis of core cell cycle genes in *Arabidopsis* // *Plant Cell*. 2002. V. 14. P. 903–916.
101. Wang B., Sang Y., Song J., Gao X.Q., Zhang X. Expression of rice *OsARGOS* gene in *Arabidopsis* promotes cell division and expansion and increases organ size // *J Genet Genomics*. 2009a. V. 36. P. 31–40.
102. Wang B., Zhou X., Xu F., Gao J. Ectopic expression of a Chinese cabbage *BrARGOS* gene in *Arabidopsis* increases organ size // *Transgenic Res*. 2009b. V. 19. P. 461–472.
103. Wang G., Kong H., Sun Y., Zhang X., Zhang W., Altman N., DePamphilis C.W., Ma H. Genome-wide analysis of the cyclin family in *Arabidopsis* and comparative phylogenetic analysis of plant cyclin-like proteins // *Plant Physiol*. 2004. V. 135. P. 1084–1099.
104. Wang L., Gu X., Xu D., Wang W., Wang H., Zeng M., Chang Z., Huang H., Cui X. miR396-targeted AtGRF transcription factors are required for coordination of cell division and differentiation during leaf development in *Arabidopsis* // *J Exp Bot*. 2011. V. 62. P. 761–773.
105. Whitford R., Fernandez A., De Groot R., Ortega E., Hilson P. Plant CLE peptides from two distinct functional classes synergistically induce division of vascular cells // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008. V. 105. P. 18625–18630.
106. Xu P., Chen H., Ying L., Cai W. AtDOF5.4/OBP4, a DOF transcription factor gene that negatively regulates cell cycle progression and cell expansion in *Arabidopsis thaliana* // *Sci Rep*. 2016. V. 6. 27705.
107. Zhang Y., Turner J.G. Wound-induced endogenous jasmonates stunt plant growth by inhibiting mitosis // *PLoS One*. 2008. V. 3. e3699.
108. Zhiponova M.K., Vanhoutte I., Boudolf V., Betti C., Dhondt S., Coppens F., Mylle E., Maes S., Gonzalez-García M.P., Cano-Delgado A.I., Inze D., Beemster G.T., De Veylder L., Russinova E. Brassinosteroid production and signaling differentially control cell division and expansion in the leaf // *New Phytol*. 2013. V. 197. P. 490–502.
109. Zhu Y., Wang Y., Li R. Analysis of interactions among the CLAVATA3 receptors reveals a direct interaction between CLAVATA2 and CORYNE in *Arabidopsis* // *Plant J*. 2010. V. 61. P. 223–233.

## REGULATORS OF CELL DIVISION AND PROLIFERATION IN PLANTS

Kuluev B.R.

Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Center of RAS, Ufa, kuluev@bk.ru

### Resume

Growth of plants is provided by two main processes, namely cell division and cell expansion. Cell division in plants is controlled by a variety of external and internal regulators, with the endogenous (genetic) factors being the most important. The main regulators of cell division in plants are phytohormones, transcription factors, as well as cyclins and cyclin-dependent protein kinases. This review is devoted to consideration of these important components of cellular signaling in the aspect of cell proliferation regulation. The article also describes the ARGOS proteins and CLE-peptides, which are less often considered in the study of regulation of cell division in plants.

**Key words:** cell proliferation, cell division, phytohormones, CLE-peptides, transcription factors, ARGOS, cyclins, cyclin-dependent protein kinases.