

УДК 581.1

## ПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК РАСТЕНИЙ И ЕЕ РЕГУЛЯТОРЫ

© 2013 г. Г. В. Новикова, А. В. Носов, Н. С. Степанченко, А. А. Фоменков,  
А. С. Мамаева, И. Е. Мошков

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт физиологии растений им. К.А. Тимирязева РАН, Москва

Поступила в редакцию 29.10.2012 г.

Рост растений, где одним из определяющих процессов является деление клеток, регулируется фитогормонами. В настоящем мини-обзоре проведен анализ литературы, касающейся молекулярных механизмов контроля фитогормонами пролиферации клеток растений.

*Ключевые слова:* высшие растения – фитогормоны – пролиферация клеток – клеточный цикл

DOI: 10.7868/S0015330313040118

### ВВЕДЕНИЕ

В отличие от животных, рост растений, происходящий в течение всей жизни растительного организма, — постэмбриональный непрерывный процесс, основанный на делении клеток и увеличении их размеров. Однако применительно к растениям целесообразнее рассматривать не просто регуляцию деления клеток, а говорить о клеточной пролиферации, включающей в себя контроль собственно митотического цикла, а также программируемый выход из цикла и его реактивацию. Безусловно, различные варианты реализации клеточного цикла (эндомитоз, эндоредупликация и др.) вместе с дифференциацией и гибелью клеток — факторы, определяющие рост и развитие растений. Эти процессы, рассматриваемые на клеточном уровне, должны быть связаны с определенными онтогенетическими программами.

Нарушения клеточной пролиферации у растений может иметь серьезные последствия, хотя растения достаточно устойчивы к изменениям уровня регуляторов клеточного цикла. Изучение генов, кодирующих белки, управляющие клеточным циклом, роли фитогормонов и их рецепто-

ров, а также путей передачи гормональных сигналов в настоящее время приобрело существенный размах. Стало очевидным, что за прохождение клеточного цикла отвечает многокомпонентная регуляторная система, включающая контролирующую транскрипцию, белок-белковые взаимодействия, процессы фосфорилирования/дефосфорилирования, а также деградацию белков [1–3]. В настоящем обзоре проведен анализ литературы, касающейся молекулярных механизмов контроля фитогормонами пролиферации клеток растений.

### МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

У растений, как 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 — промежутки между M- и S-фазами, а G2 — между S- и M-фазами. Для того, чтобы каждая дочерняя клетка получила одинаковый набор наследственного материала, необходимо контролировать G1/S- и G2/M-переходы. Основными регуляторами, обеспечивающими эти переходы у растений, как и у других организмов, являются Ser/Thr циклин-зависимые протеинкиназы (CDK, от *Cyclin-Dependent Kinase*), которые активируются в результате связывания с регуляторными белками циклинами (CYC) (таблица).

У *Arabidopsis* CDK разделяют на семь классов: от A до G, — на основании сходства последовательностей доменов связывания с CYC [4]. У всех эукариот CDKA — главные регуляторы G1/S- и G2/M-переходов (таблица), имеющие консерва-

*Сокращения:* АЦК — аминоклопропан-1-карбоновая кислота; ПЦ — покоящийся центр; BrdU — 5-бromo-2'-дезоксириндин; САК — CDK-активируемая киназа, где CDK — циклин-зависимая протеинкиназа; СК1 — ингибитор CDK; СРК — кальций-зависимая протеинкиназа; СУС — циклин; RBR — белок, сходный с продуктом гена ретинобластомы; KRP — белок, сходный с белком KIP; Pre-RC — пререпликативный комплекс.

*Адрес для корреспонденции:* Новикова Галина Викторовна. 127276 Москва, Ботаническая ул., 35. Институт физиологии растений им. К.А. Тимирязева РАН. Факс: 007 (499) 977-80-18; электронная почта: gv.novikova@mail.ru

Циклин-зависимые протеинкиназы (CDK) *Arabidopsis* и циклины, регулирующие клеточный цикл

Регулятор	Представитель семейства	Фаза клеточного цикла
<b>CDK</b>		
A	1	G1/S и G2
B	1;1	G2/M
B	1;2	G2/M
B	2;1	G2
B	2;2	G2
<b>Циклины</b>		
A	1;1/1;2	G1/S (G2/M)
A	2;1/2;2/2;3/2;4	G1/S (G2/M)
A	3;1/3;2/3;3/3;4	G1/S (G2/M)
B	1;1/1;2/1;3/1;4	G2 или G2/M
B	2;1/2;2/2;3/2;4	G2 или G2/M
B	3;1	G2 или G2/M
D	1;1	G0/G1/S
D	2;1	G0/G1/S
D	3;1/3;2/3;3	G0/G1/S
D	4;1/4;2	G2/M
D	5;1	G0/G1/S
D	6;1	G0/G1/S
D	7;1	G0/G1/S

тивный PSTAIRE-мотив связывания с CYC [4, 5]. Киназы класса CDKB, обнаруженные только у растений [6], связываются с CYC при помощи RPTA/TLRE-мотива и работают почти исключительно при переходе G2/M [7]. Представители CDKD и CDKF по структуре и функциям ближе протеинкиназам САК (от CDK-Activating Kinase) [5, 8]. Относительно предполагаемых мест работы CDKE, CDKC и CDKG сведений в литературе пока нет.

В отличие от CDK циклины функционируют практически исключительно в делящихся клетках, а их количество меняется в ходе клеточного цикла. У большинства циклинов имеется последовательность, состоящая из 100 аминокислот (Cyclin box, C-box), которая необходима для связывания с CDK, а также D-box (от Destruction box) – последовательность, определяющая возможность убиквитинирования, которое ведет к быстрой протеолитической деградации CYC [9].

По сравнению с животными, имеющими 13 классов CYC (A–L и T), набор CYC растений менее разнообразен; тем не менее, у *Arabidopsis* имеется 40 различных CYC [10]. Циклины А и В называют митотическими (таблица), так как пик их экспрессии приходится, соответственно, на S/G2/M и G2/M, где функцию их партнеров вы-

полняют CDKA и CDKB [6]. Поскольку в молекулах CYCA и CYCB имеется D-box, то понятно, что эти циклины подвергаются убиквитин-зависимому протеолизу [5, 10].

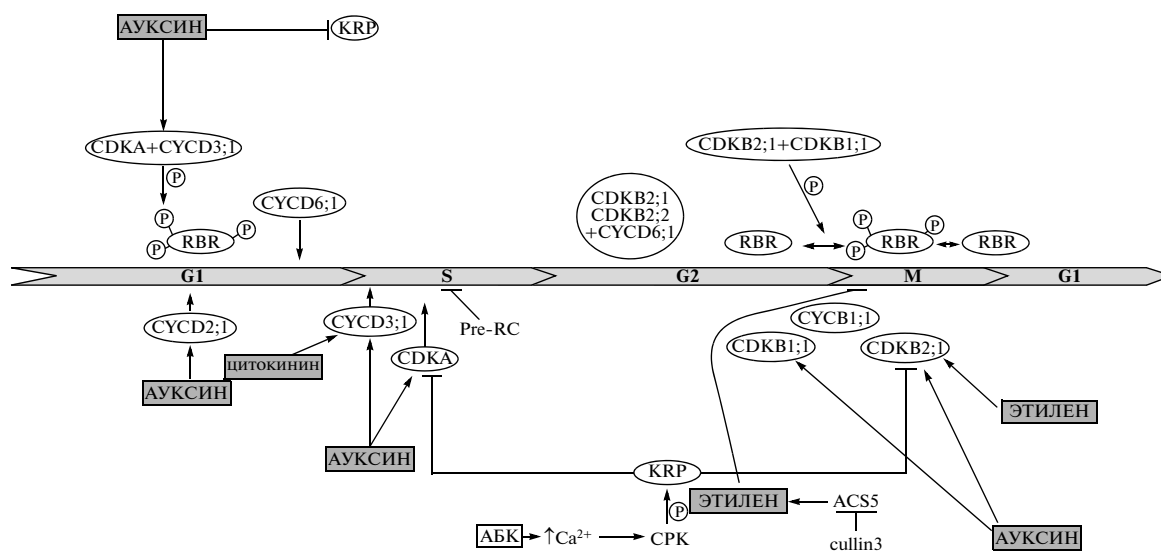
Главные регуляторы G1/S-перехода – CYCD, имеющие в N-концевой области LxCx(D/E)-мотив связывания с белком RBR (от Retinoblastoma-Related) и PEST-мотив, обеспечивающий деградацию по протеасомному пути. Чаще всего партнерами CYCD являются CDKA и CDKB [5, 6, 11].

Для успешного прохождения клеточного цикла необходимо, чтобы комплекс CDK–циклин находился в активном состоянии. 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 наиболее вероятно, что функционирование ICK необходимо для входа в S-фазу. Кроме того, у *Arabidopsis* имеется семь белков SKI, получившие название KRP (от Kip-Related Protein) [12, 13]. Уточним, что в современной литературе названия ICK и KRP используются как синонимы. Показано, что все KRP способны ингибировать киназную активность комплексов CYCD2–CDKA и CYCD2–CDKB, однако степень ингибирования зависит от того, какой из семи индивидуальных белков KRP задействован. Вполне вероятно, что KRP могут выполнять функцию негативных регуляторов как при G1/S-, так и G2/M-переходах. Однако, принимая во внимание различия в степени ингибирования активности киназ, ассоциированных с CYCD2, можно предположить, что каждый белок KRP имеет свои собственные функции в регуляции активности комплексов CDK–циклин [6, 10, 14].

Регуляторами активности комплексов CDK–циклин могут быть уже упоминавшиеся протеинкиназы САК, которые осуществляют специфическую активацию CDK путем фосфорилирования консервативного остатка Тре160 [15]. Существенная роль САК как активатора комплексов CDK–циклин приурочена к G1/S-переходу, но работают ли САК при G2/M-переходе неясно [7, 16].

Известно, что функциональная активность CDK, обеспечивающих G2/M-переход, находится под негативным контролем протеинкиназы WEE, тогда как протеинфосфатаза CDC25 (от Cell Division Control) является позитивным регулятором [17]. У *Arabidopsis* WEE1 киназа может фосфорилировать Тир15 в CDKA;1, а в CDKD;1, CDKD;2 и CDKD;3 – Тир23/24 [18]. Эти данные согласуются с наблюдением о регуляции активности CDKA киназой WEE1 во время G2/M-перехода.

Долгое время у растений не удавалось обнаружить полноразмерную фосфатазу, ответственную



Ключевые участники регуляции клеточного цикла и точки их взаимодействия с ауксином, цитокинином, АБК и этиленом.

за активирующее дефосфорилирование CDK на границе G2/M-перехода [4, 6]. Тем не менее, у растений *Arabidopsis* и риса идентифицированы белки, имеющие только каталитический домен, которые *in vitro* активировали соответствующую киназу [19], но кодирующие эти белки гены не восстанавливали фенотип мутантов *Schizosaccharomyces pombe cdc25<sup>-</sup>* [20].

Из рассмотренных данных очевидно, что фосфорилирование и дефосфорилирование белков, согласующееся с биохимическими особенностями G1/S- и G2/M-переходов, — один из важнейших механизмов регуляции пролиферации клеток.

### ФИТОГОРМОНЫ — РЕГУЛЯТОРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК

При помощи традиционных и новейших экспериментальных подходов показано, что вне- и внутриклеточные сигнальные молекулы играют важнейшую роль в регуляции деления клеток. Фитогормоны — внутриклеточные регуляторы, значение которых для пролиферации не вызывает сомнений. Установлено, что фитогормоны способны либо напрямую определять вступление клеток в клеточный цикл, либо работать через разнообразные регуляторные белки.

#### *Влияние ауксинов и цитокининов на пролиферацию клеток*

В качестве позитивных регуляторов клеточных делений ауксины и цитокинины изучены наиболее подробно. Обнаружено, что эти фитогормоны однонаправленно влияют на экспрессию многих генов, обслуживающих клеточный цикл [9, 21–24].

Убедительно показано, что накопление ауксина в клетках перицикла управляет образованием латеральных корней путем индукции деления клеток [25]. Установлено, что существенное снижение числа боковых корней у рецессивных мутантов *Arabidopsis* по гену *CYCD4;1* могло быть восстановлено при помощи обработки проростков экзогенным ауксином [26]. Увеличение экспрессии *CYCD3;1* приводило к усилению ответа на ауксин и увеличению плотности боковых корней в присутствии 0.1 или 1 мкМ НУК [27], а при ауксин-активируемом образовании латеральных корней возрастала экспрессия не только генов *CYCD3;1*, *CYCD6;1*, *CYCA2;4*, *CDKB2;1*, *CDKB2;2*, но и генов, кодирующих белки, вовлеченные в передачу сигнала ауксина, транспорт и синтез этого гормона [27–29].

У проростков *Arabidopsis* цитокинины подобно ауксинам были способны повышать экспрессию генов *CDKA*, *CYCD1;1*, *CYCD2;1* и *CYCD3;1*, тогда как в ответ на обработку цитокининами транскрипция *KRP4* снижалась [23]. Показано, что добавление зеатина при культивировании протопластов люцерны необходимо для начала S-фазы (рисунок), причем этот ответ на экзогенный цитокинин связан с активацией *CDKA1;1* и *CDKB1;1*. Без добавления цитокинина белок *CDKA1;1* синтезировался, но его энзиматическая активность, а именно: способность фосфорилировать гистон H1, — отсутствовала (рисунок). Напротив, G2/M-киназы, например *CDKB1;1*, функционально активны в отсутствие зеатина [30].

В подробно исследованной модельной системе — культивируемых *in vitro* клетках табака BY2 — G2/M-переход зависит от синтеза зеатина и его рибозида (рисунок). Этот факт был доказан при

использовании ловастатина, который часто применяется в качестве ингибитора синтеза цитокининов, хотя специфичность названного вещества нельзя признать высокой. Тем не менее, в культуре клеток ВУ2 ловастатин оказался способным не только подавлять синтез цитокининов, но и блокировать G2/M-переход. Но если клетки ВУ2 трансформировать геном *Spcdc25* из *S. pombe*, то суспензионная культура продолжала осуществлять клеточные деления даже в присутствии ловастатина [31]. На основании данных, полученных с использованием клеток ВУ2, экспрессирующих *Spcdc25*, и ловастатина, можно сделать более общее заключение: G2/M-переход функционально обеспечивается цитокинин-регулируемым дефосфорилированием белка CDK.

#### *Абсцизовая кислота в качестве контролера клеточной пролиферации*

Абсцизовая кислота (АБК) регулирует рост и развитие растений посредством сигнальной сети, функционирование которой чувствительно к разнообразным стрессовым факторам [32]. Обработка экзогенной АБК культуры клеток ВУ2 останавливала клетки на границе G1/S (рисунок), но, по-видимому, не влияла на другие фазы клеточного цикла [33]. Функция АБК как негативного регулятора деления клеток, скорее всего, обеспечивается путем снижения экспрессии генов, необходимых для инициации репликации ДНК, например, *CDT1a*, компонента пререпликативного комплекса (pre-RC) [34], а также топоизомеразы I [35]. Следует подчеркнуть, что обработка АБК листьев люцерны снижала активность CDK даже в присутствии ауксинов и цитокининов [36].

Существует представление, что АБК, образующаяся при абиотических стрессах, подавляет рост растений за счет снижения скорости деления клеток корней и листьев. Однако для листьев кукурузы и пшеницы при помощи антител против аминокислотной последовательности PSTAIRE показано, что при засухе количество Cdc2-подобного белка (CDK) не менялось [37]. Напомним, что указанный консервативный мотив связывания с циклинами имеется у CDKA, которые регулируют G1/S- и G2/M-переходы. С другой стороны, в корнях *Arabidopsis*, обработанных 100 мМ NaCl, снижалось число делящихся клеток и наблюдалось временное падение активности CDK [38].

Снижение пролиферации клеток при стрессах или после обработки АБК может быть результатом активации экспрессии генов, кодирующих упоминавшиеся выше белки-ингибиторы ICK/KRP [39]. Показано, что ICK1/KRP1 подавляет активность CDK [40–42]. Если учесть, что экспрессия *ICK1* и *ICK2* индуцируется образующейся при стрессе АБК [43], то можно заключить,

что работа пути передачи сигнала АБК, приводящая к экспрессии *ICK/KRP*, функционирование которых необходимо для G0/G1/S-перехода, — наиболее логичный способ многоуровневого контроля преждевременного запуска клеточного цикла при неблагоприятных условиях. После прохождения S-фазы ICK1/KRP способны блокировать клетки на границе G2/M-перехода (рисунок), что может вести к эндоредупликации. У *Arabidopsis* белок KRP2, регулирующий переход клеток к эндоциклам, может служить субстратом CDKB1;1, причем это фосфорилирование приводит к снижению стабильности KRP2 [13]. Действительно, у люцерны комплексы G2/M-киназ чувствительнее к рекомбинантному ингибитору KRP клеток люцерны, чем киназы S-фазы [44]. Однако сказанное не означает, что клетки, перешедшие к эндоредупликации, после снятия стресса не могут вновь вернуться в митоз.

Обсуждая функции АБК в качестве регулятора пролиферации, неправильно приписать этому фитогормону роль исключительно ингибитора. Об этом, в том числе, свидетельствуют исследования роли гена *ABA2/GIN1 Arabidopsis*. Сообщалось [45], что у АБК-дефицитных мутантов *aba2/gin1* имелись значительные задержки роста семядолей, розеток, стеблей, корней и стручков даже в отсутствие стресса, а АБК стимулировала рост. Можно предположить, что АБК активирует рост при низких, но тормозит его при высоких концентрациях. В растениях *aba2/gin1*, по-видимому, семядоли меньшего размера образуются из-за отсутствия роста растяжением, а маленькие розетки листьев — из-за сокращения числа клеток и уменьшения их размеров, указывая на влияние АБК, возможно, косвенное, на деление клеток во время развития листьев [45]. Аналогичные результаты были получены с АБК-дефицитными мутантами томата [46]. Интересно, что большинство мутантов, полученных на основании измененного ответа на экзогенные сахара, которые необходимы для правильного прорастания семян и раннего развития проростков, связаны с АБК.

#### *Этилен — стимулятор или ингибитор пролиферации клеток?*

В ранних исследованиях представлены противоречивые данные о влиянии этилена на рост, который обеспечивается этилен-регулируемым делением клеток. Показано, что этилен ингибировал синтез ДНК, а также стимулировал экспрессию генов митотических циклинов [21]. Недавно показано, что этилен подавляет деление клеток (рисунок), скорее всего, посредством ингибирования цитокинеза [47]. Этот эффект оказался обратимым, и после удаления экзогенного гормона деление клеток в эпидермисе гипокотилей огурца усиливалось, образовывались много-

клеточные трихомы и устьица с увеличенным числом клеток-спутниц [48].

Исследования влияния этилена на синтез ДНК и цитокинез в клетках эпидермиса гипокотилей огурца показали, что после 24-часовой обработки этиленом в 20% клеток эпидермиса наблюдалось включение аналога тимидина 5-бромо-2'-дезоксинуридина (BrdU) в ДНК, тогда как в контроле включение BrdU практически не детектировалось. При цитофлуориметрическом анализе ядер клеток, обработанных этиленом, обнаружено восьмикратное увеличение содержания ДНК. Однако в течение этого времени не отмечалось признаков формирования межклеточной пластинки. Через некоторое время после удаления этилена содержание ДНК в клетках возвращалось к диплоидному уровню, и формировалась новая межклеточная пластинка. Таким образом, показано, что этилен стимулирует синтез ДНК, но ингибирует цитокинез [47].

Хотя ингибирующий эффект этилена на рост корней известен давно, только относительно недавно стали появляться данные о молекулярных механизмах, вовлеченных в этот процесс. При помощи набора биохимических, генетических и клеточных подходов показано, что этилен стимулирует биосинтез ауксина в корнях путем активации нескольких генов биосинтеза ауксина. Этими генами оказались гены  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц антранилатсинтазы (ASA1), которая катализирует первую стадию образования предшественника ауксина – триптофана, а также ген триптофанаминотрансферазы (TAA1) и TAR (TAA-Related) [49, 50]. Ауксин, синтезированный в меристеме корня, затем транспортировался в зону растяжения. Этот процесс контролировался этиленом и зависел от активности транспортера ауксина AUX1 и переносчиков ауксина PIN2/EIR1 [51, 52].

Помимо влияния на элонгацию, этилен может регулировать деления клеток меристемы. Показано, что, с одной стороны, у мутанта *eto1*, который отличается сверхпродукцией этилена, число клеток в покоящемся центре (ПЦ) выше, чем в диком типе [53]. С другой стороны, в ответ на обработку экзогенным этиленом у этилен-нечувствительного мутанта *ctr1* в ПЦ формировались дополнительные клетки [53]. Принимая во внимание важную роль ПЦ в поддержании меристемы, правомерно предполагать важную роль этилена в этом процессе. Остается неясным, является ли этот эффект следствием непосредственного действия этилена или влияния ауксина. Экзогенный ауксин не вызывал изменений числа клеточных делений в ПЦ, однако обработка этиленом некоторых ауксиновых мутантов снижала стимулирующий эффект ауксина [53]. Этот факт, а также активируемая этиленом экспрессия TAA1/TAR в клетках меристемы корня [50] свидетельствуют

о том, что эффект этилена на клетки ПЦ медируется ауксином.

Таким образом, мы убеждаемся, что этилен подобно ауксину может влиять на рост корней, контролируя деление клеток (рисунок). Подтверждение находим в экспериментах, выполненных с использованием мутантов *Arabidopsis* с поврежденным геном *CULLIN3* [54]. Убиквитин-зависимая лигаза CULLIN3 (CUL3) определяет стабильность синтазы 1-аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты (АЦК5) – фермента, осуществляющего синтез непосредственного предшественника этилена АЦК. Если в результате мутации функция CUL3 утрачена, то АЦК5 оставалась стабильной, и активировался биосинтез этилена. На клеточном уровне это приводило к уменьшению размера корневой меристемы и числа клеток. Этот вывод также подтвержден при изучении мутантов с конститутивно активным ответом на этилен *ctr1* и *ebf1ebf2*, корневые меристемы которых имели меньшие размеры. Следовательно, вполне разумным представляется заключение о том, что клетки могут раньше положенного времени покидать меристему и переходить к увеличению своих размеров.

В обсужденных выше исследованиях влияния фитогормонов на пролиферацию клеток [54] авторы использовали интактные растения или их изолированные органы. Однако следует помнить, что у таких объектов делящиеся клетки локализованы лишь в определенных структурах, а пролиферация клеток контролируется из разных центров, что создает проблемы при интерпретации данных, касающихся роли экзогенных фитогормонов. Более приемлемой моделью могут быть культивируемые клетки растений, представляющие собой популяции клеток, на которые может быть осуществлено дозированное воздействие изучаемыми веществами. Действительно, показано, что суспензионные культуры клеток *Arabidopsis* дикого типа и этилен-нечувствительных мутантов по генам *ETR1*, *CTR1* и *EIN2*, которые кодируют, соответственно, рецептор этилена (*ETR1*) и компоненты пути передачи этиленового сигнала (*CTR1* и *EIN2*), – адекватная модель не только для изучения влияния этилена на деление клеток, но и для изучения взаимодействия с путями передачи сигналов других фитогормонов, например, АБК [55]. Так, нечувствительность к этилену мутантов *etr1*, *ctr1* и *ein2* вела к снижению числа делящихся клеток, указывая на необходимость чувствительности к этилену для активного деления *in vitro*.

Для интактных растений *Arabidopsis* характерна миксоплоидия [56]. В культивируемых *in vitro* клетках также наблюдается это явление. Оказалось, что доля ядер, прошедших три цикла эндоредупликации, больше в клетках *ctr1*, где путь пе-

редачи этиленового сигнала конститутивно активен. В присутствии экзогенной АБК биомасса клеток дикого типа снижалась, у клеток *etr1* отмечали значительный рост биомассы, тогда как у *ein2* изменений роста не наблюдалось. Поскольку экзогенная АБК замедляла снижение синтеза этилена только в культуре клеток дикого типа, а доля живых клеток при этом увеличивалась, то можно допустить, что экзогенная АБК поддерживает синтез этилена на уровне, который позволял клеткам продолжать пролиферацию [55].

Следовательно, восприятие этилена рецептором ETR1 и функционирование белков, передающих его сигнал (CTR1 и EIN2), определяют способность культивируемых клеток к активной пролиферации, которая может корректироваться АБК.

Если суммировать изложенные выше данные, то становится ясным, что все множество элементов, участвующих в регуляции пролиферации клеток, может быть эффекторами путей передачи сигналов фитогормонов (рисунок). Очевидно, что один гормон может регулировать клеточные деления в разных фазах клеточного цикла. С другой стороны, влияние разных фитогормонов может быть связано с одной и той же фазой клеточного деления. Можно надеяться, что в ближайшее время будут идентифицированы те молекулярные мишени фитогормонов, которые позволят понять, какие из них действительно относятся к числу компонентов, регулирующих пролиферацию клеток растений.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 11-04-01006, 11-04-01509, 11-04-01225).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Francis D. The Plant Cell Cycle – 15 Years on // *New Phytol.* 2007. V. 174. P. 261–278.
- Jurado S., Trivino S.D., Abraham Z., Manzano C., Gutierrez C., del Pozo C. SKP2A Protein, an F-Box That Regulates Cell Division, Is Degraded via the Ubiquitin Pathway // *Plant Signal. Behav.* 2008. V. 10. P. 810–812.
- Berkmans B., de Veylder L. Transcriptional Control of the Cell Cycle // *Curr. Opin. Plant Biol.* 2009. V. 12. P. 599–605.
- Doonan J.H., Kitsios G. Functional Evolution of Cyclin-Dependent Kinases // *Mol. Biotechnol.* 2009. V. 42. P. 14–29.
- 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.
- Boruc J., van den Daele H., Hollunder J., Rombauts S., Mylle E., Hilson P., Inze D., de Veylder L., Russinova E. Binary Protein-Protein Interaction Network // *Plant Cell.* 2010. V. 22. P. 1264–1280.
- Inze D., de Veylder L. Cell Cycle Regulation in Plant Development // *Annu. Rev. Genet.* 2006. V. 4. P. 77–105.
- Takatsuka H., Ohno R., Umeda M. The Arabidopsis Cyclin-Dependent Kinase-Activating Kinase CDKF1 Is a Major Regulator of Cell Proliferation and Cell Expansion but Is Dispensable for CDKA Activation // *Plant J.* 2009. V. 59. P. 475–487.
- Dewitte W., Murray J.A. The Plant Cell Cycle // *Annu. Rev. Plant Biol.* 2003. V. 54. P. 235–264.
- Wang G., Kong H., Sun Y., Zhang X., Zhang W., Altman N., de Pamphilis 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.
- Menges M., de Jager S.M., Gruijssem W., Murray J.A.H. Global Analysis of the Core Cell Cycle Regulators of Arabidopsis Identifies Novel Genes, Reveals Multiple and Highly Specific Profiles of Expression and Provides a Coherent Model for Plant Cell Cycle Control // *Plant J.* 2005. V. 41. P. 546–566.
- De Veylder L., Beeckman T., Beemster G.T.S., Krols L., Terras F., Landrieu I., van der Schueren E., Maes S., Naudts M., Inze D. Functional Analysis of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors of Arabidopsis // *Plant Cell.* 2001. V. 13. P. 1653–1668.
- Verkest A., Manes C.L.D., Vercruyssen S., Maes S., van der Schueren E., Beekman R.T., Genschik P., Kuiper M., Inze D., de Veylder I. The Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor KRP2 Controls the Onset of the Endoreduplication Cycle during Arabidopsis Leaf Development through Inhibition of Mitotic CDKA1 Kinase Complexes // *Plant Cell.* 2005. V. 17. P. 1723–1736.
- Nakai T., Kato K., Shinmyo A., Sekine M. Arabidopsis KRPs Have Distinct Inhibitory Activity toward Cyclin D2-Associated Kinases, Including Plant-Specific B-Type Cyclin-Dependent Kinase // *FEBS Lett.* 2006. V. 580. P. 336–340.
- Joubes J., Chevalier C. Endoreduplication in Higher Plants // *Plant Mol. Biol.* 2000. V. 43. P. 735–745.
- De Veylder L., Joubes J., Inze D. Plant Cell Cycle Transitions // *Curr. Opin. Plant Biol.* 2003. V. 6. P. 536–543.
- Tyson J.J., Novak B. Temporal Organization of the Cell Cycle // *Curr. Biol.* 2008. V. 18. P. 759–768.
- Shimotohno A., Ohno R., Bisova K., Sakaguchi N., Huang J., Koncz C., Uchimiya H., Umeda M. Diverse Phosphoregulatory Mechanisms Controlling Cyclin-Dependent Kinase Activating Kinases in Arabidopsis // *Plant J.* 2006. V. 47. P. 701–710.
- Landrieu I., da Costa M., de Veylder L., Dewitte F., Vandepoele K., Hassan S., Wieruszkeski J.-M., Faure J.-D., van Montagu M., Inze D., Lippens G. A Small CDC25 Dual Specificity Tyrosine-Phosphatase Isoform in *Arabidopsis thaliana* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 13380–13385.
- Sorrell D.A., Chrimes D., Dickinson J.R., Rogers H.J., Francis D. The Arabidopsis CDC25 Induces a Short Cell Length when Overexpressed in Fission Yeast: Evidence for Cell Cycle Function // *New Phytol.* 2005. V. 165. P. 425–428.

21. Del Pozo J.C., Lopez-Matas M.A., Ramirez-Parra E., Gutierrez C. Hormonal Control of Plant Cell Cycle // *Physiol. Plant.* 2005. V. 123. P. 173–183.
22. Hartig K., Beck E. Crosstalk between Auxin, Cytokinins, and Sugars in the Plant Cell Cycle // *Plant Biol.* 2006. V. 8. P. 389–396.
23. Cho H.-J., Kwon H.-K., Wang M.-H. Expression of Kip-Related Protein 4 Gene (KRP4) in Response to Auxin and Cytokinin during Growth of *Arabidopsis thaliana* // *BMB Rep.* 2010. V. 43. P. 273–278.
24. Perrot-Rechenmann C. Cellular Responses to Auxin: Division versus Expansion // *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* 2010. V. 2. P. a001446.
25. Peret B., de Rybel B., Casimiro I., Benkova E., Swarup R., Laplace L., Beeckman T., Bennett M.J. Arabidopsis Lateral Root Development: An Emerging Story // *Trends Plant Sci.* 2009. V. 14. P. 399–408.
26. Nieuwland J., Maughan S., Dewitte W., Scofield S., Sanz L., Murray J.A.H. The D-Type Cyclin CYCD4;1 Modulates Lateral Root Density in Arabidopsis by Affecting the Basal Meristem Region // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 22 528–22 533.
27. De Smet I., Lau S., Voss U., Vanneste S., Benjamins R., Rademacher E.H., Schlereth A., de Rybel B., Vassileva V., Grunewald W., Naudts M., Levesque M.P., Ehrismann J.S., Inze D., Luschnig C., Benfey P.N., Weijers D., van Montagu M.C., Bennett M.J., Jurgens G., Beeckman T. Bimodular Auxin Response Controls Organogenesis in Arabidopsis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 2705–2710.
28. Vanneste S., de Rybel B., Beemster G.T., Ljung K., de Smet I., van Isterdael G., Naudts M., Iida R., Gruissem W., Tasaka M., Inze D., Fukaki H., Beeckman T. Cell Cycle Progression in the Pericycle Is Not Sufficient for SOLITARY ROOT/IAA14-Mediated Lateral Root Initiation in *Arabidopsis thaliana* // *Plant Cell.* 2005. V. 17. P. 3035–3050.
29. Sozzani R., Cui H., Moreno-Risueno M.A., Bush W., van Norman J.M., Vernoux T., Brady S.M., Dewitte W., Murray J.A.H., Benfey P.N. Spatiotemporal Regulation of Cell-Cycle Genes by SHORTROOT Links Patterning and Growth // *Nature.* 2010. V. 466. P. 128–132.
30. Pasternak T.P., Otvos K., Domoki M., Feher A. Linked Activation of Cell Division and Oxidative Stress Defense in Alfalfa Leaf Protoplast-Derived Cells Is Dependent on Exogenous Auxin // *Plant Growth Regul.* 2007. V. 51. P. 109–117.
31. Orchard C.B., Siciliano I., Sorrell D.A., Marchbank A., Hilary J., Rogers H.J., Francis D., Herbert R.J., Suchomelova P., Lipavska H., Azmi A., van Onckelen H. Tobacco BY-2 Cells Expressing Fission Yeast cdc25 Bypass a G2/M Block on the Cell Cycle // *Plant J.* 2005. V. 44. P. 290–299.
32. Cutler S.R., Rodriguez P.L., Finkelstein R.R., Abrams S.R. Abscisic Acid: Emergence of a Core Signalling Network // *Annu. Rev. Plant Biol.* 2010. V. 61. P. 651–679.
33. Swiatek A., Lenjou M., van Bockstaele D., Inze D., van Onckelen H. Differential Effect of Jasmonic Acid and Abscisic Acid on Cell Cycle Progression in Tobacco BY-2 Cells // *Plant Physiol.* 2002. V. 128. P. 201–211.
34. Castellano M.M., Boniotti M.B., Caro E., Schnittger A., Gutierrez C. DNA Replication Licensing Affects Cell Proliferation or Endoreplication in a Cell Type-Specific Manner // *Plant Cell.* 2004. V. 16. P. 2380–2393.
35. Mudgil Y., Singh B.N., Upadhyaya K.C., Sopory S.K., Reddy M.K. Cloning and Characterization of a Cell Cycle-Regulated Gene Encoding Topoisomerase I from *Nicotiana tabacum* That Is Inducible by Light, Low Temperature and Abscisic Acid // *Mol. Genet. Genom.* 2002. V. 267. P. 380–390.
36. Meszaros T., Miskolczi P., Ayaydin F., Pettko-Szandtner A., Peres A., Magyar Z., Horvath G.V., Bako L., Feher A., Dudits D. Multiple Cyclin-Dependent Kinase Complexes and Phosphatases Control G2/M Progression in Alfalfa Cells // *Plant Mol. Biol.* 2000. V. 43. P. 595–605.
37. Granier C., Inze D., Tardieu F. Spatial Distribution of Cell Division Rate Can Be Deduced from That of p34 (cdc2) Kinase Activity in Maize Leaves Grown at Contrasting Temperatures and Soil Water Conditions // *Plant Physiol.* 2000. V. 124. P. 1393–1402.
38. West G., Inze D., Beemster G.T. Cell Cycle Modulation in the Response of the Primary Root of Arabidopsis to Salt Stress // *Plant Physiol.* 2004. V. 135. P. 1050–1058.
39. Wang H., Zhou Y., Bird D.A., Fowke L.C. Functions, Regulation and Cellular Localization of Plant Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors // *J. Microscopy.* 2008. V. 231. P. 234–246.
40. Lui J., Wang H., Delong C., Fowke L.C., Crosby W.L., Fobert P.R. The Arabidopsis Cdc2a-Interacting Protein ICK2 Is Structurally Related to ICK1 and Is a Potent Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase Activity *In Vitro* // *Plant J.* 2000. V. 21. P. 379–385.
41. Zhou Y., Fowke L.C., Wang H. Plant CDK Inhibitors: Studies of Interaction with Cell Cycle Regulators in the Yeast Two-Hybrid System and Functional Comparison in Transgenic Arabidopsis Plants // *Plant Cell Rep.* 2002. V. 20. P. 967–975.
42. Weint C., Marquardt S., Kuijt S.J., Nowack M.K., Jakoby M.J., Hulskamp M., Schnittger A. Novel Functions of Plant Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors, ICK1/KRP1, Can Act Non-Cell-Autonomously and Inhibit Entry into Mitosis // *Plant Cell.* 2005. V. 17. P. 1704–1722.
43. Wang H., Qi Q., Schorr P., Cutler A., Crosby W.L., Fowke L.C. ICK1, a Cyclin-Dependent Protein Kinase Inhibitor from *Arabidopsis thaliana* Interacts with Both Cdc2a and CycD3, and Its Expression Is Induced by Abscisic Acid // *Plant J.* 1998. V. 15. P. 501–510.
44. Pettko-Szandtner A., Meszaros T., Horvath G.V., Baka L., Csordas-Toth E., Blastyak A., Zhiponova M., Miskolczi P., Dudits D. Activation of an Alfalfa Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor by Calmodulin-Like Domain Protein Kinase // *Plant J.* 2006. V. 46. P. 111–123.
45. Cheng W.H., Endo A., Zhou L., Penney J., Chen H.-C., Arroyo A., Leon P., Nambara E., Asami T., Seo M., Koshiba T., Sheen J. A Unique Short-Chain Dehydrogenase/Reductase in *Arabidopsis* Glucose Signaling and Abscisic Acid Biosynthesis and Functions // *Plant Cell.* 2002. V. 14. P. 2723–2743.
46. Sharp R.E., LeNoble M.E., Else M.A., Thorne E.T., Gherardi F. Endogenous ABA Maintains Shoot

- Growth in Tomato Independently of Effects on Plant Water Balance: Evidence for an Interaction with Ethylene // *J. Exp. Bot.* 2000. V. 51. P. 1575–1584.
47. Dan H., Imaseki H., Wasteneys G.O., Kazama H. Ethylene Stimulates Endoreduplication but Inhibits Cytokinesis in Cucumber Hypocotyl Epidermis // *Plant Physiol.* 2003. V. 133. P. 1726–1731.
  48. Kazama H., Dan H., Imaseki H., Wasteneys G.O. Transient Exposure to Ethylene Stimulates Cell Division and Alters the Fate and Polarity of Hypocotyl Epidermal Cells // *Plant Physiol.* 2004. V. 134. P. 1614–1623.
  49. Stepanova A.N., Hoyt J.M., Hamilton A.A., Alonso J.M. A Link between Ethylene and Auxin Uncovered by the Characterization of Two Root-Specific Ethylene-Insensitive Mutants in *Arabidopsis* // *Plant Cell.* 2005. V. 17. P. 2230–2242.
  50. Stepanova A.N., Robertson-Hoyt J., Yun J., Benavente L.M., Xie D., Dolezal K., Schlereth A., Jurgens G., Alonso J.M. TAA1-Mediated Auxin Biosynthesis Is Essential for Hormone Crosstalk and Plant Development // *Cell.* 2008. V. 133. P. 177–191.
  51. Ruzicka K., Ljung K., Vanneste S., Podhorská R., Beeckman T., Friml J., Benková E. Ethylene Regulates Root Growth through Effects on Auxin Biosynthesis and Transport-Dependent Auxin Distribution // *Plant Cell.* 2007. V. 19. P. 2197–2212.
  52. Swarup R., Perry P., Hagenbeek D., van der Straeten D., Beemster G.T., Sandberg G., Bhalerao R., Ljung K., Bennett M.J. Ethylene Upregulates Auxin Biosynthesis in *Arabidopsis* Seedlings to Enhance Inhibition of Root Cell Elongation // *Plant Cell.* 2007. V. 19. P. 2186–2196.
  53. Ortega-Martínez 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.
  54. Thomann A., Lechner E., Hansen M., Dumbliauskas E., Parmentier Y., Kieber J., Scheres B., Genschik P. *Arabidopsis CULLIN3* Genes Regulate Primary Root Growth and Patterning by Ethylene-Dependent and -Independent Mechanisms // *PLoS Genet.* 2009. V. 5. P. e1000328.
  55. Степанченко Н.С., Фоменков А.А., Мошков И.Е., Ракитин В.Ю., Новикова Г.В., Носов А.В. Взаимодействие фитогормонов в контроле пролиферации культивируемых *in vitro* клеток этилен-нечувствительных мутантов *Arabidopsis thaliana* // Докл. АН. 2012. Т. 442. С. 714–717.
  56. Gendreau E., Orbovic V., Hofte H., Traas J. Gibberellin and Ethylene Control Endoreduplication Levels in the *Arabidopsis thaliana* Hypocotyl // *Planta.* 1999. V. 209. P. 513–516.