

УДК 581.1

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ РАСТЕНИЙ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОБЫТИЯ, РЕГУЛЯЦИЯ ВНЕШНИМИ ФАКТОРАМИ И ФИТОГОРМОНАМИ

© 2023 г. А. В. Носов^{а, *}, А. А. Фоменков^{а, **}

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии растений им. К.А. Тимирязева Российской академии наук, Москва, Россия

*e-mail: alexv.nosov@mail.ru

**e-mail: artem.fomenkov@gmail.com

Поступила в редакцию 21.11.2022 г.

После доработки 21.11.2022 г.

Принята к публикации 21.11.2022 г.

В данной лекции представлены классические сведения и новые данные о молекулярных событиях “базового” (core) клеточного цикла (КЦ) растений. Кратко рассмотрено влияние водного дефицита, CO₂, света и температуры на КЦ. Представлены данные о регуляции пролиферации клеток ауксинами, цитокининами, абсцизовой кислотой, гиббереллинами, брассиностероидами и этиленом. Обсуждаются закономерности и особенности влияния фитогормонов на КЦ в разных органах и тканях.

Ключевые слова: клеточный цикл, пролиферация клеток, фитогормоны, циклины, циклин-зависимые киназы, эндоредупликация

DOI: 10.31857/S0015330322600681, **EDN:** IBGHGJ

ВВЕДЕНИЕ

Деление клеток – основа существования любого многоклеточного организма, включая высшие растения. Здесь уместно вспомнить характеристику этого процесса, которую дал современник его открытия Edmund Wilson: *“благодаря делению клеток, по крайней мере во всех высших формах, осуществляется не только непрерывность жизни, но и сохранение вида; ибо с помощью этого прекрасного механизма клетка передает своим потомкам точную копию идиоплазмы, которая определяет ее собственную организацию.”* [1, с. 178].

Специфика растений состоит в том, что они развиваются и растут в основном постэмбрионально, образуя два типа органов: осевые органы, такие как корни и побеги, с недетерминированным ростом и, следовательно, с теоретически неограниченным потенциалом роста; и органы, такие как листья и цветки, с детерминированным ростом и фиксированным конечным

размером. Клетки органов с детерминированным ростом на определенном этапе онтогенеза перестают делиться и переходят к растяжению, период которого также детерминирован [2]. Осевые органы растут в течение всей жизни растения. Такой постоянный и длительный рост обусловлен существованием апикальных меристем, клетки которых сохраняют способность к непрерывной пролиферации. Покидая меристематическую зону, клетки переходят к растяжению и дифференциации, причем переход к растяжению (росту с относительно большей скоростью) или торможению роста происходит одновременно для клеток всех тканей, расположенных на одном и том же расстоянии от меристемы [3]. Следовательно, в целом растении рост и пролиферация клеток должны быть согласованы, что постоянно наблюдается и является очевидным фактом. Однако выяснение механизмов координации пролиферации и роста клеток, по-прежнему остается одной из важнейших задач экспериментальной биологии растений [4].

Специфика роста органов, безусловно, влияет на пространственно-временные характеристики пролиферации клеток и особенности ее регуляции. В этой лекции, в большей части, мы будем рассматривать молекулярную механику “базового” (core) клеточного цикла и его регуляцию под влиянием внешних факторов и фитогормонов.

Сокращения: КЦ – клеточный цикл; МЦ – митотический цикл; ТФ – транскрипционный(ые) фактор(ы); ЦК – цитокинин(ы); APC/C – Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome; CDK – циклин-зависимая(ые) киназа(ы); CYC – циклин(ы); DELLA-домен – Asp-Glu-Leu-Leu-Ala; KRP – Kip-related proteins (Kip-подобные белки – ингибиторы CDK); RBR1 – RETINOBLASTOMA-RELATED 1 (ретинобластома-подобный белок 1); SIM – SIAMESE белки (семейство ингибиторов CDK); SMR – SIM-related белки.

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ – ОСНОВНЫЕ ДЕФИНИЦИИ

Под пролиферацией клеток (от лат. *proles* – потомство и *fero* – несу) принято понимать их новообразование путем размножения делением. Пролиферативный или чаще обозначаемый как митотический цикл (МЦ) – комплекс взаимосвязанных и хронологически детерминированных событий, происходящих в клетке в период времени от начала подготовки к делению, на протяжении самого митоза и до завершения в двух дочерних клетках всех процессов, связанных с делением. Упрощая, можно дать такое определение МЦ: упорядоченная во времени последовательность событий, происходящих между двумя митозами. В этом году исполняется 70 лет со времени публикации классической работы Alma Howard и Stephen Pelc [5], в которой с помощью метода радиоавтографии изучали включение ^{32}P в ДНК клеток корня *Vicia faba* и выявили, что период синтеза ДНК занимает часть интерфазы и отделен временными интервалами от начала и окончания митоза. Авторы предложили разделить МЦ на четыре периода: собственно митоз (М), пресинтетический период (G_1), период синтеза (репликации) ДНК (S) и постсинтетический (или премитотический) период (G_2).

В непрерывно размножающихся популяциях клеток (эмбриональные ткани, меристемы и т. п.) очередной МЦ начинается сразу же после окончания предыдущего, то есть его продолжительность совпадает со всем периодом существования клетки, равно как с ее жизненным (или клеточным) циклом (КЦ). Однако во взрослом многоклеточном организме часть клеток после завершения очередного раунда делений не начинает подготовку к следующему МЦ, а переходит к дифференциации и выполнению тканеспецифичных функций. Доля таких клеток может быть весьма значительной и период их жизни, в течение которого эти клетки выполняют специфические функции в отсутствие пролиферации, не относят к МЦ, а включают в КЦ. Отношение числа пролиферирующих (делящихся) клеток к общему числу клеток популяции получило название “фракции роста” или “пролиферативного пула”. Понятия МЦ и КЦ часто отождествляют для тех популяций, где эти циклы совпадают. Мы будем использовать понятие КЦ, тем не менее, акцентируя в определенных случаях существование различий.

Физиологическая роль фазы G_1 заключается в осуществлении роста и связанных с ним процессов первичного метаболизма клеток. В данной стадии активно идут процессы транскрипции и трансляции, подготовка клеток к синтезу ДНК. Фаза G_1 самая вариабельная из всех фаз КЦ. Существует взаимосвязь между интенсивностью делений клеток и продолжительностью G_1 -периода:

как правило, он удлиняется с уменьшением пролиферативного потенциала клеток.

В S-периоде происходит удвоение (репликация) ДНК ядра, равномерно распределяемой впоследствии между двумя дочерними клетками. Содержание ДНК в ядре принято выражать значением “С”. В 1950 г. Hewson Swift ввел обозначение “С”, имея в виду постоянное (“Constant”) содержание ДНК в клетках различных тканей организма [6]. За величину 1С принимают количество ДНК в нереплицированном гаплоидном наборе хромосом [7]. В растениях количество ядерной ДНК варьирует в очень больших пределах. Наименьшее количество ДНК (0.1 пг), приходящееся на 1С обнаружено у *Genlisea margaretae* [8], а наибольшее – 152.2 пг принадлежит *Paris japonica* [9]. Значения “С” определены для растений многих видов и доступны, например, в базе данных Kew Botanical Garden. Исходя из данных, имеющихся в литературе, можно сделать вывод, что продолжительность S-периода является результатом взаимодействия нескольких факторов, таких, как содержание ядерной ДНК и длина отдельных репликонов, количество и размер семейств репликонов, а также синхронность процессов, происходящих в отдельных семействах репликонов [10, 11].

Период G_2 , как правило, короче G_1 - и S-фазы, а вариации его длительности обычно меньше, чем у G_1 -периода. События фазы G_2 связаны с завершением S-периода, реорганизацией цитоскелета и подготовкой к митозу. В митозе происходит равное распределение удвоенного хромосомного материала между дочерними клетками благодаря функционированию веретена деления. Митоз – наиболее короткий (в среднем 1 – 3 ч) и наименее вариабельный период КЦ.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОБЫТИЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

Многие процессы в жизни клеток контролируются обратимым фосфорилированием определенных белков-мишеней. У человека около 2% всех функционально активных генов кодируют протеинкиназы, а у *Arabidopsis thaliana* – около 4%, что, безусловно, подтверждает важную роль протеинкиназ для клеток животных и растений [12]. Наличие большого числа условно летальных мутантных штаммов по клеточному циклу – *cdc* (cell division cycle) мутантов, полученных у дрожжей, сформировало одно из направлений в изучении молекулярных механизмов контроля пролиферации. Это направление связано с изолированием генов, способных исправлять дефекты у *cdc* мутантов дрожжей. Центральное место среди таких генов заняли *cdc2* у *Schizosaccharomyces pombe* или *CDC28* у *Saccharomyces cerevisiae*, кодирующие 34-кД белок (p34^{cdc2}) – серин/треониновую протеинкиназу,

активность которой, зависящая в свою очередь от фосфорилирования или дефосфорилирования собственных аминокислотных остатков, необходима для прохождения клетками дрожжей границ между G_1 - и S -, а также G_2 - и M -периодами КЦ. Было показано, что ген человека, аналогичный $cdc2^+$ *S. pombe*, также (наряду с $CDC28^+$) способен комплементировать мутацию $cdc2^-$ у *S. pombe* [13]. В дальнейшем было обнаружено несколько групп белков, выявляемых только в определенных периодах КЦ, названных циклинами. В ответ на пролиферативные стимулы, например, факторы роста, в клетках млекопитающих появляются формы D-циклинов, которые взаимодействуют с протеинкиназами Cdk4 и/или Cdk6 (Cdk – циклин-зависимые киназы), что приводит к фосфорилированию белков-супрессоров, таких как pRb – супрессор опухолевого роста, впервые обнаруженный в клетках ретинобластомы, и ему подобных белков. Это приводит к активации транскрипционных факторов (ТФ) E2F-типа, которые высвобождаются из комплекса с белками-супрессорами, и включается экспрессия генов, необходимых для перехода из G_1 - в S -период КЦ [14]. Далее, на границе G_1/S экспрессируется циклин E и связывается с Cdk2. Активность этого комплекса необходима для перехода указанной границы и запуска репликации ДНК. Прохождение S -периода требует взаимодействия Cdk2 с циклином A, в митозе работает циклин B. Функционирование комплексов Cdk–циклин регулируется двумя семействами ингибиторов Cdk как в нормальных условиях, так и (преимущественно) при стрессах, повреждениях ДНК, дисфункции теломер и др. Представители семейства INK4 специфично связываются с Cdk4 и Cdk6 и препятствуют работе циклинов D-типа, а белки семейства Cip/Kip ингибируют комплексы Cdk2–циклин E, Cdk2–циклин A, Cdk1–циклин A и Cdk1–циклин B [14].

А что же у растений? Еще в 60-е годы прошлого столетия Jack Van't Hof продемонстрировал на отдельных кончиках корней *Pisum sativum* – отсутствие сахарозы в среде или обработка пуромидином приводит к аресту КЦ в G_1 - или G_2 -периоде, что согласуется с парадигмой о главных контрольных точках КЦ при переходе G_1/S и G_2/M и говорит о необходимости синтеза белка для их успешного прохождения [15]. Более того, каскад протеинкиназных и протеинфосфатазных реакций, управляющих КЦ, является универсальным и для клеток растений. По современным представлениям [16–19] продвижение по КЦ обеспечивается скоординированным взаимодействием множества белков-регуляторов, среди которых ключевые позиции, так же как у млекопитающих, занимают циклины (CYC) и серин/треониновые протеинкиназы, называемые циклин-зависимыми киназами (CDK), экспрессирующиеся в определенные временные

периоды КЦ. Растения обладают наибольшим числом белков-регуляторов КЦ и своими уникальными представителями, например, только у растений есть CDK B-типа [20]. В *A. thaliana* 13 белков относят к CDK и 49 белков относят к CYC, хотя не все они “замечены” в процессах регуляции КЦ [20–22]. Каждый тип включает подклассы, например, у *A. thaliana* – CYCA2;3 – третий представитель второго подкласса циклинов A-типа, правда пока не показано, что все виды растений имеют все типы CYC и CDK. Даже внутри одного подкласса CYC отличаются не только по “графику” их работы в КЦ, но и по типу и числу CDK, ингибиторов и структурных белков, с которыми они могут взаимодействовать, указывая на значительную функциональную диверсификацию механизмов контроля КЦ. Так, например, у *A. thaliana*, по данным интерактома обнаружено 92 потенциальных варианта комплексов CDK–CYC [21].

Тем не менее, существует три типа циклинов, для которых постулирована роль в регуляции КЦ: CYCA, CYCB и CYCD [23]. Специфичные комплексы CDK–CYC регулируют переход в основных контрольных точках КЦ (G_1/S и G_2/M).

Комплексы CDKA;1–CYCD обеспечивают переход из G_1 - в S -период путем фосфорилирования белка RBR1 (RETINOBLASTOMA-RELATED 1, ретинобластома-подобный белок 1) с последующим его протеолизом, и тем самым освобождают ТФ – E2Fa и E2Fb, которые в комплексе с белками димеризации (DPa) обеспечивают “ G_1 -волну транскрипции” [24], активируя экспрессию G_1/S -фазных генов (рис. 1а, б). Здесь следует добавить, что RB-подобные белки (RBR) являются ранним приобретением в ходе эволюции и присутствуют в голосеменных и покрытосеменных растениях, однолетних водорослях, папоротниках, печеночниках и мхах. RBR1 регулирует не только переход G_1/S , но и функционирует в составе комплексов DREAM, активируя экспрессию генов в G_2 -периоде и генов, не связанных с КЦ, а также участвует в сохранении стволовых клеток и регуляции асимметричных делений [19, 25].

Комплексы CDKA;1–CYCA3 контролируют прохождение S -фазы, CDKB1–CYCA2/B2/B3 обеспечивают прохождение G_2 -периода и инициацию митоза, а CDKB2–CYCB1 и CDKA–CYCD3;1 ответственны за прохождение митоза (рис. 1а). Недавно обнаружено, что CYCB1 играют ключевую роль в организации митотической сети микротрубочек, образуя активные комплексы с CDKB2;2 и фосфорилируя белки-организаторы тубулинового цитоскелета [26].

Данные, полученные на синхронизированной культуре клеток *A. thaliana* с помощью ДНК-микрочипов [27] хорошо подтверждают “ G_2 -волну транскрипции”. Многие гены, экспрессия которых

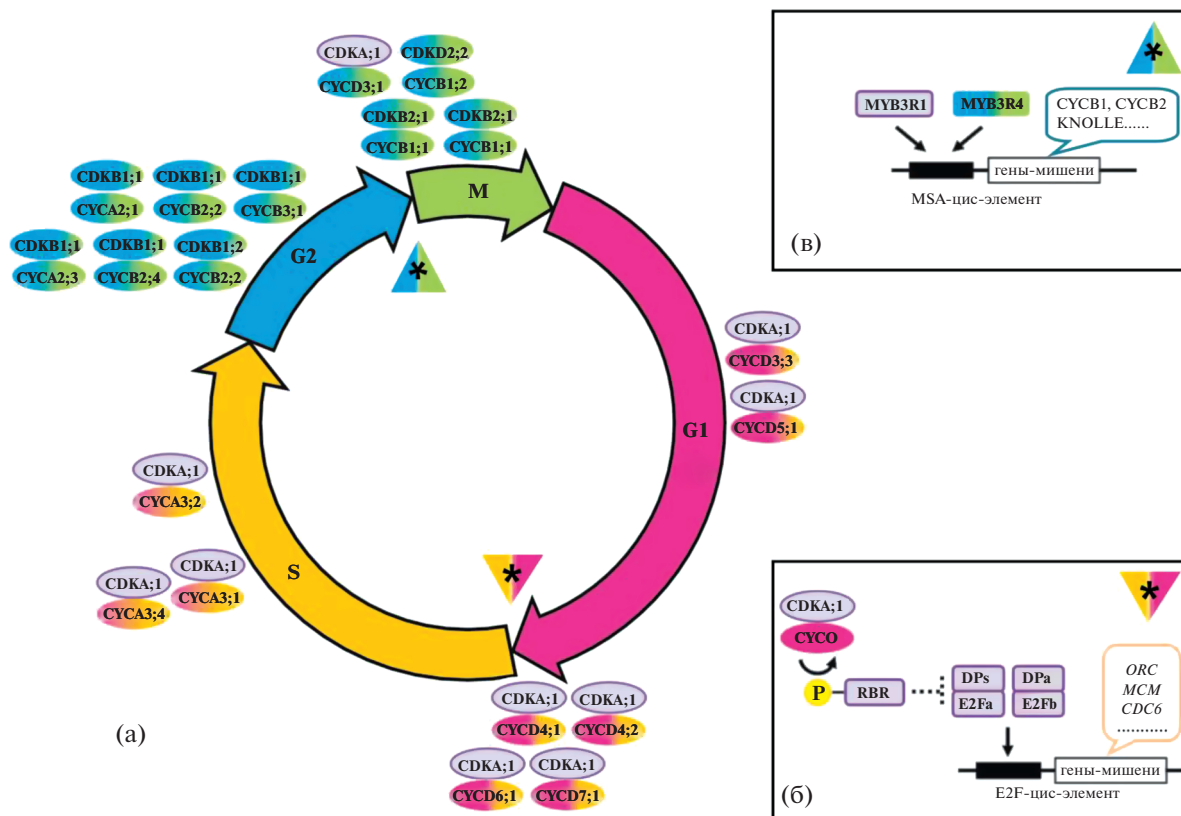


Рис. 1. Циклины (CYC) и циклин-зависимые протеинкиназы (CDK) – основные регуляторы КЦ. Многие CYC и CDK экспрессируются в определенное время КЦ и их комбинаторное взаимодействие регулирует его продвижение (а). Экспрессия генов, поддерживающих переход G_1/S КЦ, обеспечивается функционированием комплексов CDKA;1–CYCD, фосфорилирующих белок RBR1 с последующим его протеолизом, освобождением ТФ E2Fa и E2Fb, которые в комплексе с белками DPa обеспечивают “ G_1 -волну транскрипции” (б). Многие гены, экспрессия которых приурочена к G_2 и M периодам КЦ, содержат в промоторной области MSA-мотивы (mitosis-specific activator), которые узнают ТФ MYB3R (митотические комплексы CDK–CYC фосфорилируют и активируют MYB3R), обеспечивающие “ G_2 -волну транскрипции” (в). Экспрессия генов *CDK* и *CYC* и функционирование соответствующих им белков помечено цветом: для G_1 -, S-, G_2 - и M-периодов – розовым, желтым, синим и зеленым соответственно. Гены и их продукты, постоянно экспрессирующиеся в течение КЦ, отмечены светло сиреневым цветом. *KNOLLE* – ген *A. thaliana*, необходимый для цитокinesis, кодирует белок подобный, синтаксинам. *ORC* (*Origin Recognition Complex*), *CDC6* (*Cell Division Control 6*), *MCM* (*Minichromosome Maintenance*) – гены, кодирующие белки пререпликативных комплексов (по Komaki и Sugimoto [111] с дополнениями и модификациями).

приурочена к G_2/M переходу КЦ (рис. 1в), содержат в промоторной области так называемые MSA-мотивы (*mitosis-specific activator*), которые узнают ТФ типа MYB3R (такие как MYB3R1 и MYB3R4 у *A. thaliana*). К генам, экспрессия которых активируется подобным образом, относятся, например, *CYCB1* и *CYCB2*, а также *KNOLLE*, активность которого необходима для формирования клеточной пластинки после завершения митоза [28]. В свою очередь, митотические комплексы CDK–CYC фосфорилируют и активируют MYB3R [29].

Функционирование CDK тонко регулируется: фосфорилирование Тре160 (или эквивалентного остатка треонина) CDK-активирующими киназами (CAK) приводит к активации CDK [30]. Фосфорилирование N-концевого остатка тирозина проте-

инкиназой WEE1 приводит к инактивации CDK, при этом WEE1 обычно более активна при повреждениях ДНК (репликационный стресс). Предполагается, что WEE1 задерживает прохождение S-фазы, чтобы обеспечить репарацию ДНК (рис. 2) [31]. Кроме того, у кукурузы и томатов активность WEE1 сопряжена с эндоредупликацией [32].

Дополнительно активность CDK специфично ингибируют SKI (CDK Inhibitors). В растениях Kip-подобные белки (kip-related proteins, KRP или ингибиторы CDK, или ICK) содержат консервативный домен сходный с аналогичным доменом белков семейства Cip/Kip млекопитающих. У *A. thaliana* KRP-белки кодируют семь генов [33] и ингибируют CDK в G_1/S (рис. 2), что приводит к остановке МЦ и коммитирует клетки к эндоредупликации [16, 21, 32]. Второе семейство инги-

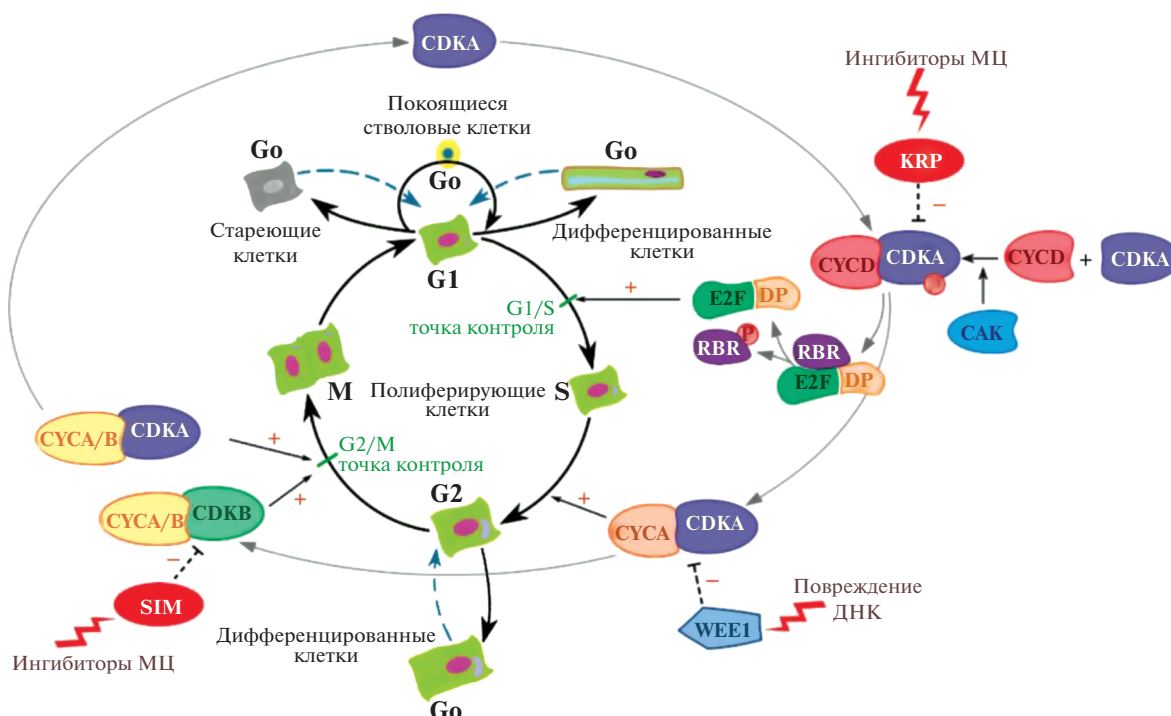


Рис. 2. Основные пункты функционирования активаторов и ингибиторов CDK и выхода клеток из МЦ. G₀ – состояние пролиферативного покоя клеток, присуще дифференцированным, стареющим и стволовым клеткам. В G₀ возможен выход из G₁- и G₂-периодов. При определенных условиях, например, гормональных стимулах, клетки могут вернуться из G₀ в МЦ. CAK – CDK-активирующие протеинкиназы; WEE – CDK-инактивирующая протеинкиназа; KRP и SIM – ингибиторы CYC–CDK комплексов (по Velappan et al. [112] с дополнениями и модификациями).

биторов CDK, известное как SIAMESE (SIM-белки), было обнаружено в связи с анализом мутантных растений *A. thaliana* с нарушенным развитием трихом листьев [34]. Многие представители белков SMR (SIM-related) могут взаимодействовать с CYCD и CDKA;1 [21, 34], но в основном, SIM-белки взаимодействуют с CDKB1;1 [21, 32] (рис. 2). Возможность регуляции SMR-белками CDKA–CYCD комплексов вероятно важна для адекватного контроля КЦ при действии биотических и абиотических стрессоров [35]. Интересно, что, например, SMR4 взаимодействует с CYCD3;1 и замедляет G₁ в последнем асимметричном делении, предшествующем симметричному делению, формирующему устьичные клетки [36].

Одно из самых ранних событий КЦ – лицензирование ДНК (точнее хроматина) – процесс активного доступа к хроматину и “заякоривания” на нем белков и белковых комплексов, включающих факторы репликации ДНК и модифицирующие хроматин белки [24]. Репликация генома эукариот требует активации тысяч точек начала репликации (replication origins, ORIs), с которыми должны связаться комплексы инициации. Эти первичные регуляторные события – ассоциация пререпликативных комплексов (pre-RC) с каждой потенциальной точкой начала реплика-

ции, активируются в поздней телофазе практически сразу после распределения двух вновь сформированных ядер по дочерним клеткам. Происходит последовательная сборка консервативного мультисубъединичного комплекса, содержащего шесть белков ORC (Origin Recognition Complex), АТФ связывающий белок CDC6 (Cell Division Control 6), фактор лицензирования хроматина и репликации ДНК 1 (CDT1) и гетерогексамер из шести белков-хеликаз MCM (Minichromosome Maintenance) [19, 37].

В раннем G₁-периоде активность CDK должна быть низкой, что необходимо для лицензирования точек начала репликации. Позднее активность CDK возрастает за счет повышения уровня необходимых для этого CYC G₁-периода (см. рис. 1a), достигая порога достаточного для инактивации RBR1 и старта (firing) работы репликонов, то есть запуска S-периода. Прохождение S-периода обеспечивают специфичные CDK–CYC комплексы, в G₂-периоде активно транскрибируются CYC M-периода, активность митотических CDK возрастает и начинается митоз. Затем, для завершения митоза необходима деградация (протеолиз с участием 26S-протеасом) митотических CYCA1, CYCB1 и CYCB2 классов. Эти CYC содержат специфическую последовательность аминокислотных остатков

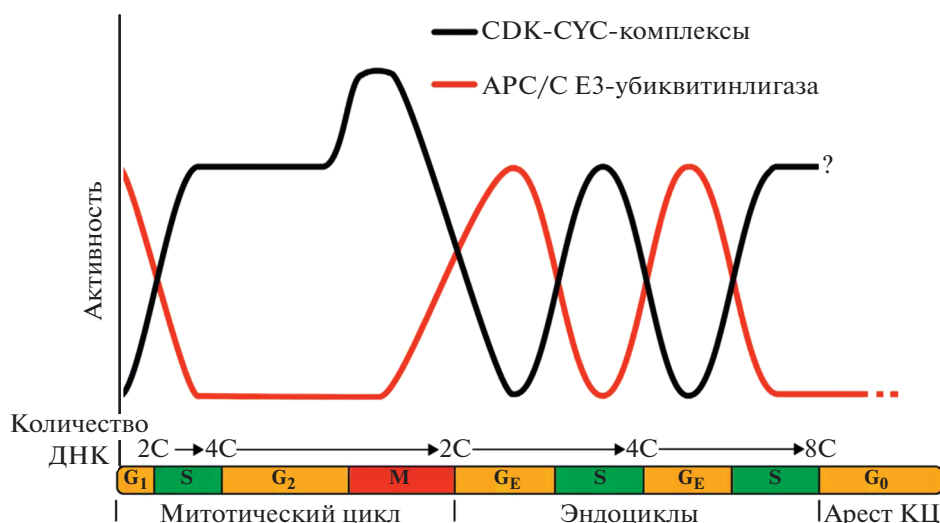


Рис. 3. Схема регуляции МЦ и эндоциклов. В G_1 активность CDK возрастает за счет повышения уровня необходимых для этого СУС, достигая порога достаточного для запуска S-периода. Далее возрастает активность митотических CDK и начинается митоз. Завершает митоз деградация (протеолиз с участием 26S-протеасом) митотических СУС, вследствие чего активность CDK падает до уровня раннего G_1 . При эндоциклах активность CDK не достигает уровня необходимого для запуска митоза, при этом сохраняется активность CDK α 1 в комплексах с СУС D-типа и СУСА3, что обеспечивает прохождение S-периода. Сменяющие друг друга G_E - и S-периоды эндоциклов заканчиваются падением активности APC/C. Клетка переходит в пролиферативный покой (G_0) (по Breuer et al. [41] с модификациями).

(D-box, от destruction box), определяющую чувствительность к убиквитинированию и узнаваемую APC/C (Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome) E3 убиквитинлигазой, что ведет к присоединению убиквитина и быстрой протеолитической деградации митотических СУС [28]. Вследствие этого активность CDK опять падает до уровня раннего G_1 -периода (рис. 3).

В M-периоде параллельно сегрегации хромосом идет подготовка к физическому разделению двух дочерних клеток (цитокинезу). Несмотря на относительную непродолжительность M-периода (2–3 ч), его реализация в высшей степени скоординирована и вовлекает огромное число молекулярных участников и событий, приводящих к значительным, в том числе и видимым структурным перестройкам клетки (конденсация хроматина, формирование веретена деления, разрушение ядерной оболочки, сегрегация хромосом, образование фрагмопласта и т.д.) [37, 38].

Клетки могут покинуть МЦ и перейти в состояние G_0 (пролиферативный покой), характерное для дифференцированных, стареющих и стволовых клеток (рис. 2), поскольку, как уже отмечалось, в целом растению рост и пролиферация клеток должны быть согласованы. Следствие такой взаимозависимости — разные модификации КЦ, наиболее подходящие для конкретных стадий развития и физиологических потребностей определенных типов тканей или клеток [39]. Одной из наиболее распространенных модификаций КЦ является эндоредупликация (синонимы: эндорепликация,

эндоциклы, эндоплоидизация), при которой происходят множественные раунды репликации ДНК без последующей сегрегации хромосом и цитокинеза [17, 32, 40, 41]. Эндоредупликация обычно наблюдается в больших, метаболически активных или очень специализированных клетках, хотя встречается и в клетках, не совпадающих с этим описанием.

Эндоредупликационные циклы представляют собой модифицированные МЦ, в которых изменены стадии репликации ДНК и митоза. Важно, что при эндоциклах активность CDK не достигает уровня необходимого для запуска митоза (рис. 3). Это происходит за счет снижения транскрипции предмитотических и митотических СУСА, СУСВ и CDKB, а также снижения активности CDKB под влиянием ингибиторов семейства SMR, при этом сохраняется активность CDK α 1 за счет формирования комплексов с СУС D-типа и СУСА3, что обеспечивает прохождение S-периода [34, 40]. Эндоциклы состоят из сменяющих друг друга специфических G_E - и S-периодов (рис. 3), при этом наблюдается осцилляция в противофазе активностей СУС–CDK комплексов и убиквитинлигазы APC/C. По завершении эндоциклов активность APC/C падает, что позволяет клетке перейти в состояние пролиферативного покоя — G_0 ; наличие и активность СУС–CDK комплексов при этом остается не ясным аспектом [41].

Оказалось, что такая протеинкиназа как CDKG2 позитивно влияет на эндоредупликацию, при этом CDKB1;1 непосредственно фосфорилиру-

ет CDKG2 и уменьшает ее стабильность. Молекулярный механизм действия CDKG2 пока не ясен [42]. Нестабильность пластидного генома, вызванная мутациями *reca1why1why3* или ципрофлоксацином, также индуцирует эндоциклы. Сигнал идет через SOG1 (ТФ, отвечающий на повреждения ДНК) и приводит к активации *SMR5* и *SMR7* [43]. Интересно, что SOG1 задействован и при индукции эндоредупликации у *A. thaliana*, вызванной сильным засолением [44]. В этих условиях развивается окислительный стресс, образуются разрывы в двухцепочечной молекуле ДНК, активируется SOG1, что приводит к изменению уровня матриц и белков – снижению CDKB1;1, CDKB2;1 и CYCB1;1 и одновременному повышению WEE1, CCS52A (активатор APC/C) и E2Fa.

Для растений миксоплоидия (эндополиплоидия), то есть присутствие в одной ткани клеток с разным содержанием ДНК – широко распространенное явление [45]. Так, например, популяция клеток эпидермы листа *A. thaliana* миксоплоидна [46] и у экотипа Col-0 содержит ядра с количеством ДНК 2C (36%), 4C (48%), 8C (15%) и 16C (1%) (рис. 4).

В настоящее время физиологическое значение эндополиплоидии еще не совсем понятно и в связи с этим интенсивно исследуется. Возможно, эндополиплоидизация представляет собой способ ускорения роста растений в конкретных экологических условиях, поскольку существует определенная зависимость между количеством ядерной ДНК и размером клеток [46, 47]. Для культивируемых *in vitro* клеток миксоплоидия также широко распространенное явление, которое может определяться как специфическими условиями культивирования (компоненты питательной среды, температура и др.), так и плоидностью исходного экспланта.

ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА РАСТЕНИЙ

Высшие растения обладают эукариотическим типом КЦ. Это означает, что работа генетически обусловленной программы модулируется внешними факторами и стимулами. Внешние факторы, такие как доступность воды, элементы питания, CO₂, свет и температура влияют на рост и деление клеток [48]. Однако изменения в КЦ не всегда приводят к изменениям в размере органов растения. Так, на молодых проростках *A. thaliana* показано, что нитрат индуцирует экспрессию гена *SMR1/LGO* (ингибитор CDK) уже через 3 дня после прорастания, что приводит к индукции эндоредупликации, увеличению количества ДНК и размера клеток. У мутантных растений *lgo-2*, клетки которых неспособны поддерживать активную эндоредупликацию, размер семядолей сходен с та-

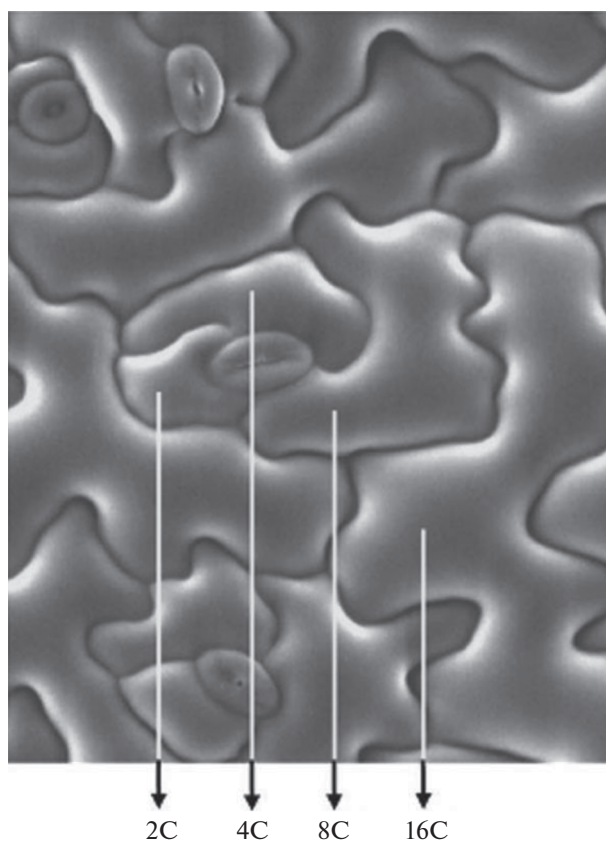


Рис. 4. Миксоплоидия эпидермы листа *A. thaliana* (L.) Heynh. Микрофотография Bénédicte Desvoyes (по Gutierrez [113] с модификациями).

ковым растений дикого типа, что достигается за счет деления клеток [49].

При водном дефиците замедляется скорость деления клеток, уменьшаются размеры меристем, число клеток листьев, возрастает доля клеток, находящихся в G₁-периоде, что указывает на увеличение его продолжительности и/или на остановку КЦ на границе G₁/S. При этом продолжительность S- G₂- и M-периодов изменяется в меньшей степени [48]. Водный дефицит у многих видов растений приводит к остановке как МЦ, так и эндоциклов за счет снижения активности CDK, хотя эндоредупликация может стимулироваться при слабом водном стрессе. Например, в клетках мезофилла *A. thaliana* это позволяет растению поддерживать площадь листа при засухе через опосредованное плоидностью увеличение размеров клеток [17]. Засуха быстро индуцирует в молодых листьях арабидопсиса высокий уровень транскриптов генов *SMR* и *KRP* – ингибиторов CDK и ингибирует экспрессию *CDKA/B* и *CYC* [50].

Повышение концентрации CO₂ ускоряет рост многих видов растений, видимо это определяется повышением продуктивности фотосинтеза и, следовательно, концентрации углеводов [51, 52]. При

этом увеличение размеров листьев и корней связано с увеличением доли делящихся клеток в меристемах.

Первое кардинальное изменение, с которым встречается этиолированный проросток при выходе на поверхность почвы – это свет. Здесь следует напомнить классические данные о том, что освещение этиолированных проростков вызывает волну делений [53]. Например, уже через 6 ч освещения 3-дневных этиолированных проростков *A. thaliana* наблюдается скоординированное увеличение экспрессии генов, связанных с трансляцией, а затем генов – регуляторов КЦ, вовлеченных как в переход от G₁ к S-фазе, так и от G₂ к митозу и падение экспрессии генов ингибиторов CDK [54].

Снижение интенсивности падающего света вызывает уменьшение финального числа клеток в листьях двудольных растений [48]. При этом сходный эффект наблюдали когда интенсивность света уменьшали на 40% с помощью нейтральных светофильтров либо закрывали эквивалентную площадь фотосинтезирующей поверхности листа. Оба эти воздействия уменьшают относительную скорость деления клеток и не влияют на продолжительность пролиферативной активности листа. Уменьшение количества поглощенного света сопровождается снижением фотосинтеза и содержания сахаров в тканях листа [48]. Интересен недавно установленный факт – CDKA в *A. thaliana* независимо от КЦ контролирует индуцированный светом тропизм и движения хлоропластов, вероятно, влияя на организацию цитоскелета. Для выполнения такой функции требуется низкая активность CDKA в сравнении с ее активностью в МЦ [55].

Среди переменных факторов окружающей среды, продолжительность световой фазы является более предсказуемой и имеет фиксированный циклический характер. Длительность светового периода контролирует рост и развитие растений, обеспечивая через работу внутренних светозависимых циркадных часов регуляцию экспрессии многих генов. Циркадные часы модулируют время КЦ посредством ритмического связывания ТФ – TOC1/PRR1 (TIMING OF CAB EXPRESSION1/PSEUDO RESPONSE REGULATOR 1) с промотором гена *CDC6* – одного из компонентов пререпликативного комплекса [56].

Исследования влияния спектральных характеристик света на КЦ интенсивно проводятся на одноклеточных зеленых водорослях. Показано, что свет в синей области спектра (400–500 нм) ингибирует деление клеток *Protosiphon botryoides* через сигнал, передаваемый от пока еще не идентифицированного фоторецептора [57], а красный свет стимулирует деление клеток *Chlamydomonas reinhardtii* [58]. Непрерывный дальний красный свет устраняет негативное действие непрерывного синего света на синхронные деления в суспен-

зионной культуре клеток табака, что связывают с фитохром-индуцированным биосинтезом ауксина [59]. Свет, в целом, способствует пролиферации клеток, стимулируя активность фоторецепторов, что приводит к подавлению активности ингибиторов КЦ. Свет влияет и на эндоредупликацию, подавляет эндоциклы. Например, в гипокотылях *A. thaliana*, *Brassica oleracea* и *Pisum sativum*, в темноте проходит больше эндоциклов [60].

Наиболее исследованный фактор внешней среды, влияющий на КЦ – это температура. Множество данных показывает, что продолжительность всего КЦ уменьшается (следовательно, скорость деления клеток увеличивается) с повышением температуры [48]. Однако, не смотря на изменения в скорости деления клеток, окончательное число клеток в органе не изменяется в широких температурных пределах. Фактически увеличение скорости деления клеток при повышении температуры компенсируется уменьшением продолжительности периода пролиферации клеток [61]. Показано, что замедление роста при низкой температуре – результат пропорционального увеличения продолжительности периодов КЦ, причем при минимальной постоянной температуре морфологические характеристики меристемы не изменяются. Предложено понятие критических температурных точек, на основе которых определяется оптимальная температура для КЦ [62].

ФИТОГОРМОНЫ – РЕГУЛЯТОРЫ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА РАСТЕНИЙ

В качестве внутриклеточных плеiotропных факторов, контролирующих практически все процессы в клетках растений, рассматривают фитогормоны. При этом, чтобы показать эффект того или иного фитогормона, как правило, применяют их экзогенно. Действие фитогормонов на рост и развитие растений, в том числе и на пролиферацию клеток, зависит от органа и ткани, стадии онтогенеза, эндогенного соотношения фитогормонов, светового режима и т.п. Все это может изменять направленность действия фитогормонов [63]. В настоящее время убедительно показано, что фитогормоны могут влиять на одни и те же процессы, однако, парадоксально, но их сигнальные пути работают не избыточно. Современная парадигма определяет, что сигналы разных фитогормонов интегрируются на уровне генной сети, а их проведение сопряжено с “общением” (cross-talk) сигнальных путей [64–66].

Ауксины и цитокинины – важнейшие регуляторы клеточного цикла

Участие ауксинов и цитокининов (ЦК) в регуляции КЦ – наиболее исследуемая тема. У *A. thaliana* показана ключевая роль ауксина в формировании

боковых корней. Концентрация ауксина значительно повышается в инициальных клетках перикарпа, что приводит к индукции делений этих клеток, формированию примордия и развитию активной меристемы, которая в дальнейшем формирует боковую корень [67].

На растениях *A. thaliana* было показано, что ауксины (природный и синтетические) индуцируют транскрипцию гена *CDKA;1* в апексах корня, тогда как ЦК – в зоне растяжения [68]. Ауксин способствует делению клеток в меристеме корня и имеет максимальную концентрацию в покоящемся центре, где он синтезируется, высокую концентрацию в пролиферативном домене и относительно низкую в зоне растяжения и дифференциации клеток. При этом применение низких концентраций ауксина (200 нМ ИУК) стимулирует митотическую активность, что приводит к увеличению меристематической зоны [65]. Кроме того, двойной мутант с потерей функций генов биосинтеза ауксина *WEI8/TAA1* и *TAR2 (wei8tar2)* не имеет идентифицируемой меристемы, а обработка ИУК частично ее восстанавливает [69]. В переходном домене апекса корня, где клетки меняют обычный МЦ, заканчивающийся сегрегацией хромосом и цитокинезом, на циклы эндоредупликации – любые нарушения в биосинтезе, транспорте или передаче сигнала ауксина, способствуют переходу от МЦ к эндоциклам, тогда как повышение уровня ауксина задерживает начало эндоциклов и переход в зону растяжения клеток [65].

Достаточно высокий базальный уровень транскриптов и белка *CDKA;1* обнаруживается во всех живых клетках растений, даже не активно делящихся [68], что, по-видимому, отражает их уникальную способность – возвращаться к делению. Ауксин определяет возможность деления клеток, стимулируя накопление достаточной концентрации *CDKA;1*, которая после взаимодействия с определенными *CYCD* и *CYCA* обеспечит своей активностью прохождение контрольной точки G_1/S и собственно S-периода КЦ (см. рис. 1, 2).

На пролиферацию клеток в меристеме корня ЦК оказывают негативное влияние. Уменьшение синтеза ЦК и/или нарушение передачи сигнала приводит к увеличению меристематической зоны и задержке начала эндоредупликации [65]. Нельзя не отметить, что существует другой взгляд на механизм действия ЦК в меристематической зоне корня. Показано, что *транс*-зеатин замедляет скорость роста корней и переход клеток к растяжению, удлиняя МЦ. Иными словами, любые изменения концентрации эндогенных ЦК или изменения в передаче сигнала ЦК влекут за собой изменения продолжительности МЦ [70]. Тем не менее, доминирующим является представление о том, что ЦК оказывают противоположное влияние на МЦ в апикальных меристемах побегов и корней [71].

Наряду с апикальной меристемой корня, культивируемые *in vitro* протопласты и клетки растений – часто используемые системы в исследованиях роли ауксинов и ЦК в регуляции КЦ. На протопластах из клеток листа люцерны продемонстрировано, что число делящихся клеток зависит от концентрации ауксина [72]. Однако ЦК (зеатин) был необходим для нормального прохождения S-периода и завершения митоза, что выражалось в повышении активности соответствующих CDK, а именно *CDKA;1* и *CDKB1;1*. В отсутствие ЦК белок *CDKA;1* синтезировался, но не проявлял фосфорилирующей активности [72]. Совместное действие ЦК и ауксина значительно усиливало транскрипцию *CDKA;1* в культивируемых протопластах мезофилла табака [68]. Исследование на суспензионной культуре клеток *A. thaliana* эффектов ауксина (ИУК), ЦК (кинетина) и/или сахарозы показало, что экспрессия генов, кодирующих компоненты регуляторной сети КЦ отвечает различным образом в зависимости от сочетания эффекторов [73]. Экспрессия *CDKA;1*, *CYCA2;1* и *CYCD* индуцировалась сахарозой, *CYCD3;1* – кинетином и сахарозой, в то время как экспрессия *CDKB1;1* и *CYCB1;1* существенно повышалась при одновременном действии ИУК и кинетина. Уровень транскриптов генов ингибиторов CDK, семейства *KRP* значительно снижался под влиянием фитогормонов и сахарозы [73].

Коллективный эффект ауксина и ЦК наблюдали и в экспериментах с эксплантами листьев люцерны. Обработка листовых эксплантов 2,4-Д несколько повышала общую активность CDK, определяемую по фосфорилированию гистона H1, а комбинация ЦК и ауксина значительно увеличивала активность CDK [74]. Представленные данные показывают, что в указанных объектах ЦК необходим для прохождения S-фазы и перехода G_2/M . Более того, вероятно сигнал ЦК важен и для перехода между всеми фазами КЦ, поскольку в синхронизированной суспензионной культуре клеток табака (BY-2) наблюдается осцилляция внутриклеточной концентрации эндогенных ЦК (в основном, в форме *транс*-зеатина) с максимумом перед границей G_1/S и пиками перед границами S/G_2 , G_2/M , и M/G_1 [75].

Ответ целых растений на экзогенные фитогормоны сложен и, в частности, зависит от органа и ткани и не обязательно повторяет ответ культивируемых *in vitro* клеток. Но наряду с культурой клеток, обработка проростков *A. thaliana* зеатином вызывала повышение уровня мРНК *CYCD3* в коммитированных к делению тканях растений [76]. Сверхэкспрессия *CYCD3;1* в трансгенных растениях увеличивает митотическую активность и уменьшает число эндоциклов. В культуре клеток сверхэкспрессия *CYCD3;1* приводит к удлинению G2-фазы и задержке активации митотических генов, что поз-

воляет предположить, что *CYCD3;1* обеспечивает формирование комплексов CDKA;1–*CYCD*, необходимых для перехода из G_1 - в S -период и активации экспрессии S -фазных генов [77]. Интересно, что у мутантных растений *A. thaliana* с высоким содержанием эндогенных ЦК отмечено трехкратное увеличение уровня мРНК *CYCD3* по сравнению с растениями дикого типа, а из эксплантов трансгенных растений *A. thaliana* с конститутивной экспрессией *CYCD3* можно получать каллусные ткани и поддерживать их пролиферацию без экзогенных ЦК [76].

Ауксины и ЦК влияли на экспрессию генов *CYC*, *CDK* и ингибиторов CDK и в других экспериментальных системах. Через 1 сутки культивирования на среде, индуцирующей каллусообразование (среда с 2,4-Д), в эксплантах гипокотилей 5-недельных растений *A. thaliana* повышалась экспрессия многих генов, связанных с КЦ, в том числе *CYCB1;1*, *CYCB2;2*, а уровень транскриптов *KRP1* и *SMR2* (ингибиторов CDK) снижался [78]. Аналогичным образом, обработка проростков *A. thaliana* ауксинами и ЦК приводила к снижению транскрипции гена *KRP4* [79].

Кроме того, ауксины и ЦК реализуют и другие способы контроля КЦ. Ауксины стабилизируют уровень белка E2Fb, который регулирует прохождение S - и M -периодов, активируя экспрессию *CDKA;1* и *CDKB1;1*. При высоком уровне E2Fb сокращается продолжительность КЦ [80]. Показано, что F-box белок SKP2A (S -Phase Kinase-Associated Protein 2A) *A. thaliana*, контролирующей стабильность E2Fc/DPB – репрессоров транскрипции генов, регулирующих КЦ, способен напрямую связываться с ауксином, что приводит к убиквитинированию и протеолизу SKP2A вместе с его мишенями – E2Fc/DPB, и это положительно сказывается на продвижении КЦ [81]. То есть, можно говорить о возможности регуляции КЦ ауксином, в обход классического модуля его сигналинга – Aux/IAA-ARF-SCFTIR1/AFB [82]. В связи с этим, следует отметить, что ауксин-связывающий белок ABP1 (AUXIN BINDING PROTEIN 1) – один из первых охарактеризованных белков, с большой аффинностью связывающий ауксин и отвечающий критериям рецептора, открывает свои функции в регуляции КЦ. На культуре клеток табака BY-2 показано, что инактивация ABP1 вызывает арест КЦ в G_1 -периоде и резкое падение экспрессии *CYCD3;1* [83]. Кроме того, сообщалось, что ауксин через трансмембранные киназы активирует передачу сигнала по MAPK-каскаду (Mitogen-Activated Protein Kinase) и контролирует ориентацию клеточных делений при формировании боковых корней [84].

В переходной зоне апекса корня *A. thaliana* ЦК активирует два ТФ, ARR1 (ARABIDOPSIS RESPONSE REGULATOR 1) и ARR12, что при-

водит к индукции SHY2/IAA3 – репрессоров передачи сигнала ауксина. Это ингибирует ауксиновый сигналинг и снижает экспрессию переносчиков ауксина, что приводит к остановке деления клеток [71]. Однако ЦК может оказывать прямое влияние на КЦ, которое не определяется действием на передачу сигнала ауксина. Показано, что активированный ЦК ARR2 напрямую связывается с промотором гена *CCS52A1* и индуцирует его экспрессию. Белок *CCS52A1* – активатор APC/C E3 убиквитинлигазы экспрессируется в переходной зоне и зоне растяжения корня и стимулирует деградацию митотических циклинов, что приводит к запуску эндоциклов [85].

Но для апикальной меристемы побега *A. thaliana* недавно было обнаружено, что при переходе G_2/M ЦК способствует перемещению в ядро ТФ MYB3R4, который активирует экспрессию митотических генов, контролирующих “плановое” прохождение митоза и цитокинеза (см. рис. 1). Быстрое накопление MYB3R4 в ядре зависит от белков импортинов и совпадает с транзитным пиком концентрации ЦК [86]. Появляются и новые игроки в реализации сигнала ЦК. Так, было показано, что CKG (CYTOKININ-RESPONSIVE GROWTH REGULATOR), известный как ТФ bHLH137, контролирует МЦ и рост клеток, работает после ARR2, индуцируя транскрипцию *WEE1* [87].

Абсцизовая кислота, гиббереллины и brassinosterоиды – ингибиторы и стимуляторы клеточного цикла

Давно обнаружено неоднозначное действие АБК на пролиферацию клеток. Наряду с проявлением ингибирующего эффекта в некоторых системах АБК стимулировала рост, деление клеток и синтез ДНК. Как и для многих фитогормонов, это определяется концентрацией АБК и чувствительностью тканей и клеток растения [88]. Безусловным фаворитом в объяснении негативного влияния АБК на КЦ является тот факт, что под ее влиянием увеличивается экспрессия генов *KRP/ICK*, кодирующих ингибиторы CDKA. Это приводит к нарушению перехода G_1/S . Кроме того, АБК подавляет экспрессию *CYCB1;1* (контрольная точка G_2/M) [89]. АБК способствует увеличению размеров клеток эпидермы листа *A. thaliana* у растений, не испытывающих водный стресс, что связано со стимуляцией эндоредупликации [90].

Обработка апекса корня низкой концентрацией АБК (0.5 μ M) увеличивает размер меристемы, тогда как высокая концентрация (30 μ M) приводит к противоположному результату [65]. Интересно, что отрицательный эффект АБК на размер меристемы можно частично устранить при совместной обработке с глутатионом. Вероятно, в реализации такого эффекта АБК участвуют АФК [65].

Любопытно, но обработка АБК надземной части растений *A. thaliana* приводит к увеличению размера меристемы корня и индуцирует экспрессию *CYCB1;1::GFP* (маркер митоза). Предполагается, что это вызвано усилением базипетального транспорта ауксина [91]. Совсем недавно был обнаружен новый регуляторный модуль, в котором ТФ АВ14 напрямую ингибирует активность промоторов как минимум двух основных генов клеточного цикла, *CYCB1;1* и *CDKB2;2* [92].

Хорошо известно, что этилен и АБК взаимно влияют на синтез друг друга и существуют пункты “общения” путей передачи их сигналов. Тем не менее, неожиданным был результат, полученный на суспензионных культурах клеток *A. thaliana* дикого типа (Col-0) и мутантов по одному из рецепторов этилена, *etr1-1* и следующему за рецепторами компоненту передачи сигнала, *ctr1-1* (*constitutive triple response 1-1*), у которого сигнальный путь этилена постоянно работает. Для клеток дикого типа экзогенная АБК выполняет функцию ингибитора синтеза ДНК и пролиферации клеток. Если этиленовый сигнал не воспринимается в полной мере (*etr1-1*), то АБК значительно усиливает пролиферацию клеток. Когда путь передачи сигнала этилена конститутивно активен (*ctr1-1*), клетки чаще переходят к эндоредупликации, но добавление АБК способствует реактивации МЦ [93].

Гиббереллины играют значительную роль в координации роста и пролиферации клеток в условиях нормальной гравитации, что не работает в условиях микрогравитации [94]. В меристеме корней гиббереллины необходимы как для прохождения МЦ, так и для роста клеток в зоне элонгации; стимулируя разрушение репрессирующих рост белков DELLA [65]. В семенах *A. thaliana* гиббереллин GA4 индуцирует экспрессию *CYCD1;1* и нескольких факторов репликации ДНК. Во время вегетативного роста белки DELLA ингибируют пролиферацию клеток, индуцируя экспрессию ингибиторов КЦ – *SMR1*, *SMR2* и *KRP2*. В ответ на осмотический стресс DELLA индуцируют клеточную дифференциацию и начало эндоредупликации в листьях за счет подавления активности генов, кодирующих ингибиторы APC/C [95].

Брассиностероиды, как правило, выступают в роли позитивных регуляторов КЦ [96]. Эпибрасинолид повышает экспрессию *CYCD3;1* и тем самым усиливает интенсивность деления клеток и может заменить ЦК в каллусной и суспензионной культурах клеток *A. thaliana* [97]. При этом, для клеток листа *A. thaliana* брассиностероиды важны для процессов деления, растяжения и дифференциации. Баланс между пролиферацией и дифференциацией клеток зависит от концентрации фитогормона и функционирования BRI1-зависимой (рецептор брассиностероидов) сигнальной системы [98]. В апикальной меристеме корня эффект

брассиностероидов также зависит от концентрации. Растения, обработанные 0.4–4 нМ брассинолида, имеют более короткую меристему, чем необработанные растения, в то время как 0.04 нМ фитогормона увеличивает размер меристематической зоны. При этом влияние брассиностероидов на пролиферацию или дифференциацию зависит от типа клеток; в эпидерме – индукция пролиферации, в стеле – стимуляция дифференциации [65].

Этилен ингибирует или стимулирует пролиферацию клеток?

В вегетативном росте этилен, по-видимому, играет двойную роль, стимулируя и ингибируя рост, в зависимости от вида, ткани и типа клеток, стадии развития, гормонального статуса и условий окружающей среды [64]. Когда этилен рассматривают как “гормон стресса”, иного, чем затопление, он исправно выполняет функции ингибитора растяжения и деления клеток, в частности в тканях листа, что имеет важное адаптивное значение [50].

В настоящее время нет однозначного понимания роли этилена в контроле КЦ. Показано, что этилен ингибирует репликацию ядерной ДНК и деление клеток в проростках гороха [99], индуцирует запрограммированную гибель культивируемых клеток табака в определенные периоды КЦ, при концентрациях (17 700–35 000 мкл/л), превышающих на три-четыре порядка физиологические [100]. Этилен ингибирует пролиферацию клеток в меристеме корня *A. thaliana*, в частности, активируя экспрессию *KRP1* [101]. При этом показано, учитывая способность ЦК индуцировать биосинтез этилена и отрицательное влияние ЦК на пролиферацию клеток меристемы корня, что этилен лишь отчасти способствует, но не требуется для проявления эффектов ЦК. Однако этилен подавляет стимулирующее влияние ЦК на деление клеток и рост семядолей этиолированных проростков *A. thaliana* [102].

Тем не менее, этилен может оказывать положительное влияние на события КЦ. Этилен активирует синтез ДНК и эндоредупликацию, но ингибирует цитокинез в эпидерме гипокотилей огурца [103]. Этилен индуцирует деление клеток покоящегося центра меристемы корней *A. thaliana* [104] и клеток эпидермы этиолированных гипокотилей огурца после кратковременного воздействия [105]. Этилен активирует пролиферацию камбиальных клеток тополя [106] и клеток покоящегося центра меристемы корней кукурузы после удаления кончика корня [107]. Этилен в кооперации с рецепторной киназой PXY способствует увеличению скорости делений в “васкулярной” меристеме при формировании флоэмы [108]. На культивируемых клетках *A. thaliana* дикого типа Col-0 и мутанта *etr1-1*, несущего точечную мутацию в сайте связывания этилена рецептором ETR1 (один из пя-

ти рецепторов) показано, что ингибитор связывания этилена с рецепторами (1-метилциклопропен, 1-МСП) значительно снижает, а этилен повышает жизнеспособность клеток обоих генотипов, аналогичным образом влияя на индексы роста. Этилен существенно увеличивает число S-фазных клеток в культуре *etr1-1*, а 1-МСП – снижает. Вероятно, за контроль пролиферации клеток отвечает не ETR1, а другие рецепторы этилена [109]. Экзогенный этилен стимулирует переход в S-фазу культивируемых клеток *A. thaliana* лишь тогда, когда продукция эндогенного этилена мала. Кроме того, показана значительная корреляция между продукцией этилена и скоростью роста нескольких штаммов суспензионных культур клеток. При этом синтез этилена, по-видимому, предшествует пролиферации клеток [110].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отметим, что в данной лекции мы не рассматривали влияние жасмонатов, стриголактонов и каррикинов на КЦ. В основном из-за ограниченного объема. С другой стороны, жасмонаты, стриголактоны и каррикины в большей степени молекулы стресса и, вероятно, необходимо рассказать об их влиянии на КЦ отдельно. Тем не менее, если суммировать изложенные выше данные, то становится ясным, что консервативная молекулярная механика КЦ все же продолжает пополняться новыми ТФ, новой ролью аннотированных ранее СУС и CDK и т.д. Что касается влияния фитогормонов на КЦ, то очевидно, что эффекты зависят от органа, ткани, внешних условий, градиентов других фитогормонов и т. п. Не существует идеальной абстрактной клетки и стандартного влияния того или иного фитогормона применительно к этой клетке. Культивируемые *in vitro* клетки также не лишены эпигенетического ландшафта исходного экспланта. Используют ли разные клетки общие или уникальные инструменты регуляции КЦ? Вопрос остается открытым.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 122042600086-7).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wilson E.B.* The Cell in Development and Inheritance. New York: Macmillan, 1911. 483 p.
2. *Veracruzse J., Baekelandt A., Gonzalez N., Inzé D.* Molecular networks regulating cell division during *Arabidopsis* leaf growth // *J. Exp. Bot.* 2020. V. 71. P. 2365. <https://doi.org/10.1093/jxb/erz522>

3. *Ivanov V.B., Dubrovsky J.G.* Longitudinal zonation pattern in plant roots: conflicts and solutions // *Trends Plant Sci.* 2013. V. 18. P. 237. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2012.10.002>
4. *Sablowski R.* Coordination of plant cell growth and division: collective control or mutual agreement? // *Curr. Opin. Plant Biol.* V. 34. P. 54. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2016.09.004>
5. *Howard A., Pelc S.R.* Synthesis of deoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage // *Heredity (Edinb.) Suppl.* 1953. V. 6. P. 261.
6. *Swift H.H.* The constancy of desoxyribose nucleic acid in plant nuclei // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1950. V. 36. P. 643. <https://doi.org/10.1073/pnas.36.11.643>
7. *Greilhuber J., Dolezel J., Lysák M.A., Bennett M.D.* The origin, evolution and proposed stabilization of the terms “genome size” and “C-value” to describe nuclear DNA contents // *Ann. Bot.* V. 95. P. 255. <https://doi.org/10.1093/aob/mci019>
8. *Kejnovsky E., Leitch I.J., Leitch A.R.* Contrasting evolutionary dynamics between angiosperm and mammalian genomes // *Trends Ecol. Evol.* 2009. V. 24. P. 572. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2009.04.010>
9. *Pellicer J., Fay M.F., Leitch I.J.* The largest eukaryotic genome of them all? // *Bot. J. Linn. Soc.* 2010. V. 164. P. 10. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2010.01072.x>
10. *Bechhoefer J., Rhind N.* Replication timing and its emergence from stochastic processes // *Trends Genet.* 2012. V. 28. P. 374. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.03.011>
11. *Greenberg A., Simon I.* S phase duration is determined by local rate and global organization of replication // *Biology.* 2022. V. 11. 718. <https://doi.org/10.3390/biology11050718>
12. *Lehti-Shiu M.D., Shiu S.-H.* Diversity, classification and function of the plant protein kinase superfamily // *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 2012. V. 367. P. 2619. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0003>
13. *Cross F., Roberts J., Weintraub H.* Simple and complex cell cycles // *Annu. Rev. Cell Biol.* 1989. V. 5. P. 341. <https://doi.org/10.1146/annurev.cb.05.110189.002013>
14. *Satyanarayana A., Kaldis P.* Mammalian cell-cycle regulation: several Cdks, numerous cyclins and diverse compensatory mechanisms // *Oncogene.* 2009. V. 28. P. 2925. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.170>
15. *Van't Hof J.* The regulation of cell division in higher plants // *Brookhaven Symp. Biol.* 1973. V. 25. P. 152.
16. *Polyn S., Willems A., De Veylder L.* Cell cycle entry, maintenance, and exit during plant development // *Curr. Opin. Plant Biol.* 2015. V. 23. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2014.09.012>
17. *Scholes D.R., Paige K.N.* Plasticity in ploidy: a generalized response to stress // *Trends Plant Sci.* 2015. V. 20. P. 165. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2014.11.007>
18. *Carneiro A.K., Montessoro P.D.F., Fusaro A.F., Araujo B.G., Hemerly A.S.* Plant CDKs – driving the cell cycle

- through climate change // *Plants*. 2021. V. 10. 1804. <https://doi.org/10.3390/plants10091804>
19. *Sablowski R., Gutierrez C.* Cycling in a crowd: coordination of plant cell division, growth, and cell fate // *Plant Cell*. 2022. V. 34. P. 193. <https://doi.org/10.1093/plcell/koab222>
 20. *Blomme J., Inzé D., Gonzalez N.* The cell-cycle interactome: a source of growth regulators? // *J. Exp. Bot.* 2014. V. 65. P. 2715. <https://doi.org/10.1093/jxb/ert388>
 21. *Van Leene J., Hollunder J., Eeckhout D., Persiau G., Van De Slijke E., Stals H., Van Isterdael G., Verkest A., Neirynek S., Buffel Y., De Bodt S., Maere S., Laukens K., Pharazyne A., Ferreira P.C.G., et al.* Targeted interactomics reveals a complex core cell cycle machinery in *Arabidopsis thaliana* // *Mol. Syst. Biol.* 2010. V. 6. 397. <https://doi.org/10.1038/msb.2010.53>
 22. *Jia R.-D., Guo C.-C., Xu G.-X., Shan H.-Y., Kong H.-Z.* Evolution of the cyclin gene family in plants // *J. Syst. Evol.* 2014. V. 52. P. 651. <https://doi.org/10.1111/jse.12112>
 23. *Vandepoele K., Raes J., De Veylder L., Rouzé P., Rombaux S., Inzé D.* Genome-wide analysis of core cell cycle genes in *Arabidopsis* // *Plant Cell*. 2002. V. 14. P. 903. <https://doi.org/10.1105/tpc.010445>
 24. *Desvoyes B., De Mendoza A., Ruiz-Trillo I., Gutierrez C.* Novel roles of plant RETINOBLASTOMA-RELATED (RBR) protein in cell proliferation and asymmetric cell division // *J. Exp. Bot.* 2014. V. 65. P. 2657. <https://doi.org/10.1093/jxb/ert411>
 25. *Desvoyes B., Gutierrez C.* Roles of plant retinoblastoma protein: cell cycle and beyond // *EMBO J.* 2020. V. 39. e105802. <https://doi.org/10.15252/emboj.2020105802>
 26. *Romeiro Motta M., Zhao X.A., Pastuglia M., Belcram K., Roodbarkelari F., Komaki M., Harashima H., Komaki S., Kumar M., Bulankova P., Heese M., Riha K., Bouchez D., Schnittger A.* B1-type cyclins control microtubule organization during cell division in *Arabidopsis* // *EMBO Rep.* 2022. V. 23. e53995. <https://doi.org/10.15252/embr.202153995>
 27. *Menges M., De Jager S.M., Gruissem 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2004.02319.x>
 28. *Ito M.* Expression of mitotic cyclins in higher plants: transcriptional and proteolytic regulation // *Plant Biotechnol. Rep.* 2014. V. 8. P. 9. <https://doi.org/10.1007/s11816-013-0297-9>
 29. *Araki S., Ito M., Soyano T., Nishihama R., Machida Y.* Mitotic cyclins stimulate the activity of c-Myb-like factors for transactivation of G2/M phase-specific genes in tobacco // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 32979. <https://doi.org/10.1074/jbc.M403171200>
 30. *Umeda M., Shimotohno A., Yamaguchi M.* Control of cell division and transcription by cyclin-dependent kinase-activating kinases in plants // *Plant Cell Physiol.* 2005. V. 46. P. 1437. <https://doi.org/10.1093/pcp/pci170>
 31. *Pedroza-Garcia J.A., Xiang Y., De Veylder L.* Cell cycle checkpoint control in response to DNA damage by environmental stresses // *Plant J.* 2022. V. 109. P. 490. <https://doi.org/10.1111/tpj.15567>
 32. *De Veylder L., Larkin J.C., Schnittger A.* Molecular control and function of endoreplication in development and physiology // *Trends Plant Sci.* 2011. V. 16. P. 624. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2011.07.001>
 33. *De Veylder L., Beeckman T., Beemster G.T., Krols L., Terras F., Landrieu I., Van Der Schueren E., Maes S., Naudts M., Inzé D.* Functional analysis of cyclin-dependent kinase inhibitors of *Arabidopsis* // *Plant Cell*. 2001. V. 13. P. 1653. <https://doi.org/10.1105/tpc.010087>
 34. *Churchman M.L., Brown M.L., Kato N., Kirik V., Hülskamp M., Inzé D., De Veylder L., Walker J.D., Zheng Z., Oppenheimer D.G., Gwin T., Churchman J., Larkin J.C.* SIAMESE, a plant-specific cell cycle regulator, controls endoreplication onset in *Arabidopsis thaliana* // *Plant Cell*. 2006. V. 18. P. 3145. <https://doi.org/10.1105/tpc.106.044834>
 35. *Peres A., Churchman M.L., Hariharan S., Himanen K., Verkest A., Vandepoele K., Magyar Z., Hatzfeld Y., Van Der Schueren E., Beemster G.T.S., Frankard V., Larkin J.C., Inzé D., De Veylder L.* Novel plant-specific cyclin-dependent kinase inhibitors induced by biotic and abiotic stresses // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 25588. <https://doi.org/10.1074/jbc.M703326200>
 36. *Han S.K., Herrmann A., Yang J., Iwasaki R., Sakamoto T., Desvoyes B., Kimura S., Gutierrez C., Kim E.-D., Torii K.U.* Deceleration of the cell cycle underpins a switch from proliferative to terminal divisions in plant stomatal lineage // *Dev. Cell*. 2022. V. 57. P. 569. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.01.014>
 37. *Shoab M., Nair N., Sørensen C.S.* Chromatin landscaping at mitotic exit orchestrates genome function // *Front. Genet.* 2020. V. 11. 103. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00103>
 38. *Buschmann H., Müller S.* Update on plant cytokinesis: rule and divide // *Curr. Opin. Plant Biol.* 2019. V. 52. P. 97. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2019.07.003>
 39. *Jakoby M., Schnittger A.* Cell cycle and differentiation // *Curr. Opin. Plant Biol.* 2004. V. 7. P. 661. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2004.09.015>
 40. *Maluszynska J., Kolano B., Sas-Nowosielska H.* Endopolyploidy in plants // *Plant Genome Diversity*. V. 2 / Eds. J. Greilhuber et al. Springer. 2013. P. 99. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1160-4_7
 41. *Breuer C., Braidwood L., Sugimoto K.* Endocycling in the path of plant development // *Curr. Opin. Plant Biol.* 2014. V. 17. P. 78. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2013.11.007>
 42. *Jiang S., Wei J., Li N., Wang Z., Zhang Y., Xu R., Zhou L., Huang X., Wang L., Guo S., Wang Y., Song C.-P., Qian W., Li Y.* The UBP14-CDKB1;1-CDKG2 cascade controls endoreduplication and cell growth in

- Arabidopsis* // Plant Cell. 2022. V. 34. P. 1308.
https://doi.org/10.1093/plcell/koac002
43. Duan S., Hu L., Dong B., Jin H.L., Wang H.B. Signaling from plastid genome stability modulates endoreplication and cell cycle during plant development // Cell Rep. 2020. V. 32. 108019.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108019
 44. Mahapatra K., Roy S. SOG1 transcription factor promotes the onset of endoreduplication under salinity stress in *Arabidopsis* // Sci. Rep. 2021. V. 11. 11659.
https://doi.org/10.1038/s41598-021-91293-1
 45. Barow M., Meister A. Endopolyploidy in seed plants is differently correlated to systematics, organ, life strategy and genome size // Plant Cell Environ. 2003. V. 26. P. 571.
https://doi.org/10.1046/j.1365-3040.2003.00988.x
 46. Melaragno J., Mehrotra B., Coleman A. Relationship between endopolyploidy and cell size in epidermal tissue of *Arabidopsis* // Plant Cell. 1993. V. 5. P. 1661.
https://doi.org/10.1105/tpc.5.11.1661
 47. Sugimoto-Shirasu K., Roberts K. "Big it up": endoreduplication and cell-size control in plants // Curr. Opin. Plant Biol. 2003. V. 6. P. 544.
https://doi.org/10.1016/j.pbi.2003.09.009
 48. Granier C., Cookson S.J., Tardieu F., Muller B. Cell cycle and environmental stresses // Cell cycle control and plant development. Annu. Plant Rev. V. 32 / Ed. D. Inzé. Blackwell. 2007. P. 335.
https://doi.org/10.1002/9781119312994.apr0346
 49. Moreno S., Canales J., Hong L., Robinson D., Roeder A.H., Gutiérrez R.A. Nitrate defines shoot size through compensatory roles for endoreplication and cell division in *Arabidopsis thaliana* // Curr. Biol. 2020. V. 30. P. 1988.
https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.036
 50. Tenorio Berrío R., Nelissen H., Inzé D., Dubois M. Increasing yield on dry fields: molecular pathways with growing potential // Plant J. 2022. V. 109. P. 323.
https://doi.org/10.1111/tpj.15550
 51. Kinsman E.A., Lewis C., Davies M.S., Young J.E., Francis D., Vilhar B., Ougham H.J. Elevated CO₂ stimulates cells to divide in grass meristems: a differential effect in two natural populations of *Dactylis glomerata* // Plant Cell Environ. 1997. V. 20. P. 1309.
https://doi.org/10.1046/j.1365-3040.1997.d01-21.x
 52. Taylor G., Tricker P.J., Zhang F.Z., Alston V.J., Miglietta F., Kuzminsky E. Spatial and temporal effects of free-air CO₂ enrichment (POPFACE) on leaf growth, cell expansion, and cell production in a closed canopy of poplar // Plant Physiol. 2003. V. 131. P. 177.
https://doi.org/10.1104/pp.011296
 53. Maksymowych R. Analysis of leaf development // Developmental and cell biology / Eds. M. Abercrombie et al. Cambridge University Press. 1973. 109 p.
 54. López-Juez E., Dillon E., Magyar Z., Khan S., Hazeldine S., de Jager S.M., Murray J.A.H., Beemster G.T.S., Bögre L., Shanahan H. Distinct light-initiated gene expression and cell cycle programs in the shoot apex and cotyledons of *Arabidopsis* // Plant Cell. 2008. V. 20. P. 947.
https://doi.org/10.1105/tpc.107.057075
 55. Bao L., Inoue N., Ishikawa M., Gotoh E., Teh O.-K., Higa T., Morimoto T., Ginanjar E.F., Harashima H., Noda N., Watahiki M., Hiwatahi Y., Sekine M., Hasebe M., Wada M., Fujita T. A PSTAIRE-type cyclin-dependent kinase controls light responses in land plants // Sci. Adv. 2022. V. 8. eabk2116.
https://doi.org/10.1126/sciadv.abk2116
 56. Fung-Uceda J., Lee K., Seo P.J., Polyn S., De Veylder L., Mas P. The circadian clock sets the time of DNA replication licensing to regulate growth in *Arabidopsis* // Dev. Cell. 2018. V. 45. P. 101.
https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.02.022
 57. Nishihama R., Kohchi T. Evolutionary insights into photoregulation of the cell cycle in the green lineage // Curr. Opin. Plant Biol. 2013. V. 16. P. 630.
https://doi.org/10.1016/j.pbi.2013.07.006
 58. Beel B., Prager K., Spexard M., Sasso S., Weiss D., Müller N., Heinnickel M., Dewez D., Ikoma D., Grossman A.R., Kottke T., Mittag M. A flavin binding cryptochrome photoreceptor responds to both blue and red light in *Chlamydomonas reinhardtii* // Plant Cell. 2012. V. 24. P. 2992.
https://doi.org/10.1105/tpc.112.098947
 59. Qiao F., Petrasek J., Nick P. Light can rescue auxin-dependent synchrony of cell division in a tobacco cell line // J. Exp. Bot. 2010. V. 61. P. 503.
https://doi.org/10.1093/jxb/erp319
 60. Okello R.C.O., de Visser P.H.B., Heuvelink E., Marcelis L.F.M., Struik P.C. Light mediated regulation of cell division, endoreduplication and cell expansion // Environ. Exp. Bot. 2016. V. 121. P. 39.
https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2015.04.003
 61. Granier C., Tardieu F. Is thermal time adequate for expressing the effects of temperature on sunflower leaf development? // Plant Cell Environ. 1998. V. 21. P. 695.
https://doi.org/10.1046/j.1365-3040.1998.00319.x
 62. Grif V.G., Ivanov V.B., Machs E.M. Cell cycle and its parameters in flowering plants // Tsitologiya. 2002. V. 44. P. 936.
 63. Thimann K.V. Antagonisms and similarities between cytokinins, abscisic acid and auxin (mini review) // Physiology and biochemistry of cytokinins in plants / Eds. M. Kaminek et al. SPB Academic Publishing. 1992. P. 395.
 64. Van de Poel B., Smet D., Van Der Straeten D. Ethylene and hormonal cross talk in vegetative growth and development // Plant Physiol. 2015. V. 169. P. 61.
https://doi.org/10.1104/pp.15.00724
 65. Zluhan-Martínez E., López-Ruiz B.A., García-Gómez M.L., García-Ponce B., de la Paz Sánchez M., Álvarez-Buylla E.R., Garay-Arroyo A. Integrative roles of phytohormones on cell proliferation, elongation and differentiation in the *Arabidopsis thaliana* primary root // Front. Plant Sci. 2021. V. 12. 659155.
https://doi.org/10.3389/fpls.2021.659155
 66. Jiang K., Guo H., Zhai J. Interplay of phytohormones and epigenetic regulation: a recipe for plant development and plasticity // J. Integr. Plant Biol. 2022.
https://doi.org/10.1111/jipb.13384
 67. Péret B., De Rybel B., Casimiro I., Benková E., Swarup R., Laplaze L., Beeckman T., Bennett M.J. *Arabidopsis* lateral root development: an emerging story // Trends Plant Sci. 2009. V. 14. P. 399.
https://doi.org/10.1016/j.tplants.2009.05.002

68. Hemery A.S., Ferreira P., de Almeida Engler J., Van Montagu M., Engler G., Inzé D. *cdc2a* expression in *Arabidopsis* is linked with competence for cell division // *Plant Cell*. 1993. V. 5. P. 1711. <https://doi.org/10.1105/tpc.5.12.1711>
69. Brumos J., Robles L.M., Yun J., Vu T.C., Jackson S., Alonso J.M., Stepanova A.N. Local auxin biosynthesis is a key regulator of plant development // *Dev. Cell*. 2018. V. 47. P. 306. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.09.022>
70. Ivanov V.B., Filin A.N. Cytokinins regulate root growth through its action on meristematic cell proliferation but not on the transition to differentiation // *Funct. Plant Biol.* 2017. V. 45. P. 215. <https://doi.org/10.1071/FP16340>
71. Schaller G.E., Street I.H., Kieber J.J. Cytokinin and the cell cycle // *Curr. Opin. Plant Biol.* 2014. V. 21. P. 7. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2014.05.015>
72. Pasternak T., Miskolczi P., Ayaydin F., Mészáros T., Dudits D., Fehér A. Exogenous auxin and cytokinin dependent activation of CDKs and cell division in leaf protoplast-derived cells of alfalfa // *Plant Growth Regul.* 2000. V. 32. P. 129. <https://doi.org/10.1023/A:1010793226030>
73. Richard C., Lescot M., Inzé D., De Veylder L. Effect of auxin, cytokinin, and sucrose on cell cycle gene expression in *Arabidopsis thaliana* cell suspension cultures // *Plant Cell. Tissue Organ Cult.* 2002. V. 69. P. 167. <https://doi.org/10.1023/A:1015241709145>
74. Mészáros T., Miskolczi P., Ayaydin F., Pettkó-Szandtner A., Peres A., Magyar Z., Horváth G.V., Bakó L., Fehér 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. <https://doi.org/10.1023/a:1006412413671>
75. Hartig K., Beck E. Endogenous cytokinin oscillations control cell cycle progression of tobacco BY-2 cells // *Plant Biol.* 2005. V. 7. P. 33. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830474>
76. Riou-Khamlich C., Huntley R., Jacquemard A., Murray J.A. Cytokinin activation of *Arabidopsis* cell division through a D-type cyclin // *Science*. 1999. V. 283. P. 1541. <https://doi.org/10.1126/science.283.5407.1541>
77. Menges M., Samland A.K., Planchais S., Murray J.A.H. The D-Type Cyclin *CYCD3;1* Is Limiting for the G1-to-S-Phase Transition in *Arabidopsis* // *Plant Cell*. 2006. V. 18. P. 893. <https://doi.org/10.1105/tpc.105.039636>
78. Chen C.C., Fu S.F., Lee Y.I., Lin C.Y., Lin W.C., Huang H.J. Transcriptome analysis of age-related gain of callus-forming capacity in *Arabidopsis* hypocotyls // *Plant Cell Physiol.* 2012. V. 53. P. 1457. <https://doi.org/10.1093/pcp/pcs090>
79. 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. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2010.43.4.273>
80. Magyar Z., De Veylder L., Atanassova A., Bakó L., Inzé D., Bögre L. The role of the *Arabidopsis* E2FB transcription factor in regulating auxin-dependent cell division // *Plant Cell*. 2005. V. 17. P. 2527. <https://doi.org/10.1105/tpc.105.033761>
81. Jurado S., Abraham Z., Manzano C., López-Torrejón G., Pacios L.F., Del Pozo J.C. The *Arabidopsis* cell cycle F-box protein SKP2A binds to auxin // *Plant Cell*. 2010. V. 22. P. 3891. <https://doi.org/10.1105/tpc.110.078972>
82. Del Pozo J.C., Manzano C. Auxin and the ubiquitin pathway. Two players-one target: the cell cycle in action // *J. Exp. Bot.* 2014. V. 65. P. 2617. <https://doi.org/10.1093/jxb/ert363>
83. Sauer M., Kleine-Vehn J. AUXIN BINDING PROTEIN1: the outsider // *Plant Cell*. 2011. V. 23. P. 2033. <https://doi.org/10.1105/tpc.111.087064>
84. Huang R., Zheng R., He J., Zhou Z., Wang J., Xiong Y., Xu T. Noncanonical auxin signaling regulates cell division pattern during lateral root development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019. V. 116. P. 21285. <https://doi.org/10.1073/pnas.1910916116>
85. Takahashi N., Kajihara T., Okamura C., Kim Y., Katagiri Y., Okushima Y., Matsunaga S., Hwang I., Umeda M. Cytokinins control endocycle onset by promoting the expression of an APC/C activator in *Arabidopsis* roots // *Curr. Biol.* 2013. V. 23. P. 1812. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.051>
86. Yang W., Cortijo S., Korsbo N., Roszak P., Schiessl K., Gurzadyan A., Wightman R., Jönsson H., Meyerowitz E. Molecular mechanism of cytokinin-activated cell division in *Arabidopsis* // *Science*. 2021. V. 371. P. 1350. <https://doi.org/10.1126/science.abe2305>
87. Park J., Lee S., Park G., Cho H., Choi D., Umeda M., Choi Y., Hwang D., Hwang I. CYTOKININ-RESPONSIVE GROWTH REGULATOR regulates cell expansion and cytokinin-mediated cell cycle progression // *Plant Physiol.* 2021. V. 186. P. 1734. <https://doi.org/10.1093/plphys/kiab180>
88. Humplík J.F., Bergougnoux V., Van Volkenburgh E. To stimulate or inhibit? That is the question for the function of abscisic acid // *Trends Plant Sci.* 2017. V. 22. P. 830. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2017.07.009>
89. Sun L.R., Wang Y.B., He S.B., Hao F.S. Mechanisms for abscisic acid inhibition of primary root growth // *Plant Signal. Behav.* 2018. V. 13. e1500069. <https://doi.org/10.1080/15592324.2018.1500069>
90. Tanaka Y., Nose T., Jikumaru Y., Kamiya Y. ABA inhibits entry into stomatal-lineage development in *Arabidopsis* leaves // *Plant J.* 2013. V. 74. P. 448. <https://doi.org/10.1111/tpj.12136>
91. Xie Q., Essemine J., Pang X., Chen H., Cai W. Exogenous application of abscisic acid to shoots promotes primary root cell division and elongation // *Plant Sci.* 2020. V. 292. 110385. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2019.110385>
92. Luo X., Xu J., Zheng C., Yang Y., Wang L., Zhang R., Ren X., Wei S., Aziz U., Du J., Liu W., Tan W., Shu K. Abscisic acid inhibits primary root growth by impairing ABI4-mediated cell cycle and auxin biosynthesis // *Plant Physiol.* 2022. <https://doi.org/10.1093/plphys/kiac407>
93. Novikova G.V., Stepanchenko N.S., Zorina A.A., Nosov A.V., Rakitin V.Y., Moshkov I.E., Los D.A. Coupling of cell division and differentiation in *Arabidopsis*

- thaliana* cultured cells with interaction of ethylene and ABA signaling pathways // *Life*. 2020. V. 10. 15. <https://doi.org/10.3390/life10020015>
94. *Shtin M., Dello Ioio R., Del Bianco M.* It's time for a change: the role of gibberellin in root meristem development // *Front. Plant Sci.* 2022. V. 13. 882517 <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.882517>
 95. *Claeys H., De Bodt S., Inzé D.* Gibberellins and DELLAs: central nodes in growth regulatory networks // *Trends Plant Sci.* 2014. V. 19. P. 231. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2013.10.001>
 96. *Oh M.-H., Honey S.H., Tax F.E.* The control of cell expansion, cell division, and vascular development by brassinosteroids: a historical perspective // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. 1743. <https://doi.org/10.3390/ijms21051743>
 97. *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. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313x.2000.00915.x>
 98. *Zhiponova M.K., Vanhoutte I., Boudolf V., Betti C., Dhondt S., Coppens F., Mylle E., Maes S., González-García M., Caño-Delgado A.I., Inzé D., Beemster G.T.S., 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. <https://doi.org/10.1111/nph.12036>
 99. *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. <https://doi.org/10.1104/pp.50.1.117>
 100. *Herbert R.J., Vilhar B., Evett C., Orchard C.B., Rogers H.J., Davies M.S., Francis D.* Ethylene induces cell death at particular phases of the cell cycle in the tobacco TBV-2 cell line // *J. Exp. Bot.* 2001. V. 52. P. 1615. <https://doi.org/10.1093/jxb/52.361.1615>
 101. *Street I.H., Aman S., Zubo Y., Ramzan A., Wang X., Shakeel S.N., Kieber J.J., Schaller G.E.* Ethylene inhibits cell proliferation of the *Arabidopsis* root meristem // *Plant Physiol.* 2015. V. 169. P. 338. <https://doi.org/10.1104/pp.15.00415>
 102. *Stoyanova-Bakalova E., Bakalov D.V., Baskin T.I.* Ethylene represses the promoting influence of cytokinin on cell division and expansion of cotyledons in etiolated *Arabidopsis thaliana* seedlings // *PeerJ*. 2022. V. 10. e14315. <https://doi.org/10.7717/peerj.14315>
 103. *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. <https://doi.org/10.1104/pp.103.025783>
 104. *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. <https://doi.org/10.1126/science.1143409>
 105. *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. <https://doi.org/10.1104/pp.103.031088>
 106. *Love J., Björklund 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811660106>
 107. *Bystrova E.I., Zhukovskaya N.V., Rakitin V.J., Ivanov V.B.* Role of ethylene in activation of cell division in quiescent center of excised maize roots // *Russ. J. Dev. Biol.* 2015. V. 46. P. 60. <https://doi.org/10.1134/S1062360415020034>
 108. *Eichells J.P., Provost C.M., Turner S.R.* Plant vascular cell division is maintained by an interaction between PXY and ethylene signaling // *PLoS Genet.* 2012. V. 8. e1002997. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002997>
 109. *Fomenkov A.A., Nosov A.V., Rakitin V.Y., Mamaeva A.S., Novikova G.V.* Cytophysiological characteristics of *Arabidopsis thaliana* cultivated cells with disable perception of ethylene signal by the ETR1 receptor // *Russ. J. Plant Physiol.* 2014. V. 61. P. 598. <https://doi.org/10.1134/S1021443714050070>
 110. *Fomenkov A.A., Nosov A.V., Rakitin V.Y., Sukhanova E.S., Mamaeva A.S., Sobol'kova G.I., Nosov A.M., Novikova G.V.* Ethylene in the proliferation of cultured plant cells: regulating or just going along? // *Russ. J. Plant Physiol.* 2015. V. 62. P. 815. <https://doi.org/10.1134/S1021443715060059>
 111. *Komaki S., Sugimoto K.* Control of the plant cell cycle by developmental and environmental cues // *Plant Cell Physiol.* 2012. V. 53. P. 953. <https://doi.org/10.1093/pcp/pcs070>
 112. *Velappan Y., Signorelli S., Considine M.J.* Cell cycle arrest in plants: what distinguishes quiescence, dormancy and differentiated G1? // *Ann. Bot.* 2017. V. 120. P. 495. <https://doi.org/10.1093/aob/mcx082>
 113. *Gutierrez C.* The *Arabidopsis* cell division cycle // *Arabidopsis Book*. 2009. V. 7. e0120. <https://doi.org/10.1199/tab.0120>