



ГЕНЕТИКА ПОПУЛЯЦИЙ И ЭВОЛЮЦИЯ

© М. А. Осипова^{1,2},
Е. А. Долгих², Л. А. Лутова¹

¹ Санкт-Петербургский
государственный университет,
Санкт-Петербург;

² ВНИИ сельскохозяйственной
микробиологии, г. Пушкин-8,
Санкт-Петербург

✿ Гомеодомен-содержащие транскрипционные факторы являются важными регуляторами развития многоклеточных организмов. Транскрипционные факторы растений *WOX* и *KNOX* играют ключевую роль в поддержании активности меристем, регулируют пролиферацию и предотвращают дифференцировку клеток растений. Конкретный механизм их действия на настоящий момент до конца не изучен, однако показано, что они оказывают влияние на метаболизм фитогормонов, в частности, цитокинина.

Транскрипционные факторы растений группы *KNOX* обнаруживают сходство по структуре и, как предполагается, имеют общее происхождение с транскрипционными факторами животных группы *MEIS*. В обзоре представлена характеристика транскрипционных факторов семейств *WOX* и *KNOX*, их взаимодействие с гормональной системой растений. Обсуждается роль гомеодомен-содержащих транскрипционных факторов в формировании опухолей у животных и у растений.

✿ **Ключевые слова:** гомеодомены, меристем-специфичные гены, *KNOX*, *WOX*, опухолообразование

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ *WOX* И *KNOX* В РАЗВИТИИ И ОПУХОЛЕОБРАЗОВАНИИ У РАСТЕНИЙ

ВВЕДЕНИЕ

Регуляция клеточных делений и дифференцировки является важной составляющей процессов роста и развития растений. Хотя в ходе развития способность к клеточным делениям сохраняется почти у всех живых зрелых тканей растений, активная пролиферация клеток характерна для образовательных тканей растений — меристем. Поддержание активных клеточных делений, сохранение запаса недифференцированных клеток в меристемах регулируется меристем-специфичными генами. Среди них ключевыми генами являются *SHOOTMERISTEMLESS (STM)* и *WUSCHEL (WUS)*, кодирующие гомеодомен-содержащие транскрипционные факторы, относящиеся к группам *KNOX* и *WOX*, соответственно.

Ген *STM* экспрессируется в клетках апикальной меристемы и препятствует их дифференцировке, а экспрессия гена *WUS* наблюдается в группе клеток центральной зоны меристемы, «побуждающих» к активным делениям прилежащие клетки меристемы. Активность гена *WUS* необходима для поддержания запаса стволовых клеток в центральной зоне меристемы побега [28].

ГЕНЫ ГРУППЫ *KNOX* У РАСТЕНИЙ

Ген *STM* относится к гомеодомен-содержащим транскрипционным факторам семейства TALE (Three Amino Acid Loop Extension). В отличие от типичного гомеодомена, состоящего из 60 аминокислот, гомеодомены транскрипционных факторов семейства TALE содержат 3 дополнительные аминокислоты.

У растений семейство TALE представлено, главным образом, двумя классами генов *KNOX* (*KNOTTED1*-like homeobox): *KNOX I* и *KNOX II*. Помимо консервативного ДНК-связывающего гомеодомена (HD) продукты генов *KNOX* содержат *KNOX* домен, необходимый для белок-белковых взаимодействий. Также в структуре транскрипционных факторов *KNOX* выделяют GSE (обогащенный аминокислотами Gly (G), Ser (S), Glu (E)) и ELK (обогащенный аминокислотами Glu (E), Leu (L), Lys (K)) домены. Предполагаемой функцией GSE домена является регуляция стабильности белка, поскольку в этом домене локализуется PEST последовательность (обогащенная аминокислотами Pro (P), Glu (E), Ser (S), Thr (T)), служащая сигналом для убиквитин-зависимой деградации белков. Функция ELK домена не ясна, предполагается, что он необходим для белок-белковых взаимодействий или является сигналом ядерной локализации (рис. 1).

Одним из первых идентифицированных генов данного семейства у растений был ген *KNOTTED1* кукурузы, ген *KNOX I* класса, гомологи которого сейчас описаны у других растений.

В геноме арабидопсиса выявлено несколько генов *KNOX*, получивших название *KNAT* (*Knotted-like of Arabidopsis thaliana*). Эти гены арабидопсиса, в



Рис. 1. Схема доменной организации типичного белка KNOX (Scofield, Murray, 2006). Пояснения в тексте

свою очередь, подразделяются на два класса: I и II. При этом гены I класса (*STM*, *KNAT1/BP* (*BREVIPEDICELLUS*), *KNAT2* и *KNAT6*) экспрессируются преимущественно в меристемах, а гены II группы (*KNAT3*, *KNAT4*, *KNAT5*) имеют более широкую область экспрессии [31; 38]. В частности, известно, что гены *KNAT3*, *KNAT4*, *KNAT5* экспрессируются в корнях арабидопсиса [38].

Экспрессия генов *KNOX* I класса необходима для правильного развития и функционирования апикальной меристемы побега, для поддержания клеток в недифференцированном состоянии. Известно, что транскрипционный фактор *STM* препятствует дифференцировке клеток. Активность гена *STM* необходима для закладки апикальной меристемы побега в эмбриогенезе. У мутантов по гену *STM* происходит нарушение формирования апикальной меристемы, от полной редукции до уменьшения размера меристемы, в зависимости от характера мутации *stm*. У мутанта арабидопсиса *bp* (*brevipedicellus*) по гену *KNAT1/BP* наблюдается нарушение развития соцветия, редукция цветоножек, укорочение междоузлий [22].

Для нормального развития листа необходимо подавление экспрессии меристем-специфичных генов в области листового примордия. За подавление экспрессии генов *KNAT1*, *KNAT2*, *KNAT6* ответственны белки *AS1* и *AS2* (*ASYMMETRIC LEAVES 1,2*), контролирующие переход клеток в дифференцированное состояние [23]. В то же время, для правильного функционирования меристемы необходимо подавление активности генов *AS1* и *AS2* в клетках меристемы. Эту функцию осуществляет транскрипционный фактор *STM*. В частности, у мутантов по гену *STM*, экспрессия гена *AS1* не подавляется и наблюдается в области меристемы [5].

Подавление экспрессии генов *KNOX* I класса в листовом примордии характерно для арабидопсиса, имеющего простые листья. Однако у растений со сложными листьями, например у томата, экспрессия генов *KNOX* I класса наблюдается и в области листовых примордиев. Так, ген *LeT6* томата, гомолог гена *STM* арабидопсиса, экспрессируется как в листовом примордии, так и в апикальной меристеме [4]. Показано, что изменение морфологии листа в ходе эволюции растений связано с изменением характера экспрессии генов *KNOX* в апексе побега [18].

ГЕНЫ ГРУППЫ WOX У РАСТЕНИЙ

Ген *WUSCHEL* (*WUS*), впервые обнаруженный у арабидопсиса, относится к группе генов *WOX* (*WUSCHEL* —

related homeobox). Гены *WOX* кодируют гомеодомен-содержащие транскрипционные факторы с атипичным гомеодоменом, состоящим из 66 аминокислотных остатков.

Сравнение аминокислотных последовательностей *WUS* и его предполагаемых ортологов у других видов выявило наличие в С-терминальной области белка консервативного домена из 8 аминокислот (TLPLFPMH), названного *WUS*-боксом (рис. 2). Сходный мотив был найден у всех транскрипционных факторов группы *WOX*, за исключением отдельных ее представителей (например, *WOX13*) [12].

Ген *WUS* экспрессируется в центральной зоне апикальной меристемы в небольшой группе клеток центральной зоны меристемы, образующих так называемый «организующий центр». Клетки организующего центра митотически менее активны, по сравнению с остальными клетками меристемы. Считается, что клетки организующего центра «побуждают» к активным делениям прилежащие клетки меристемы [28].

У мутантов по гену *WUS* нарушено развитие меристемы побега: она либо не формируется в процессе эмбриогенеза, либо имеет плоскую структуру.

Для генов *WOX* показана экспрессия в ходе эмбриогенеза в зиготе и в клетках-предшественниках апикальной меристемы побега и корня [12].

Система генов *CLAVATA* (*CLV1*, *CLV2*, *CLV3*) негативно регулирует экспрессию гена *WUS*, ограничивая область его экспрессии. Продукты генов *CLV1* и *CLV2* являются рецепторными киназами, работающими в виде гетеродимера *CLV1/CLV2*, а продукт гена *CLV3* — лиганд, который связывается с рецепторным комплексом *CLV1/CLV2*, что приводит к запуску сигнального каскада, негативно регулирующего экспрессию гена *WUS* [7] (рис.3).

При этом транскрипционный фактор *WUS* по механизму обратной связи способствует активации экспрессии *CLV3* [26, 30]. Мутанты *clavata* характеризуются увеличением апикальной меристемы.

Гены *STM* и *WUS* контролируют активность меристемы параллельно и независимо друг от друга. Спецификация стволовых клеток, контролируемая геном *WUS*, не требует активности гена *STM*, и наоборот, *STM* подавляет дифференцировку клеток в меристеме независимо от *WUS* [22].

Активность генов *STM* и *WUS* наблюдается в недетерминированной вегетативной меристеме и в недетерминированной меристеме соцветия, а также и в меристеме цветка до прекращения ее митотической активности [24]. В ходе развития цветка транскрипционный фактор *WUS* активирует экспрессию гена *AGAMOUS* (*AG*). Ген *AG* экс-

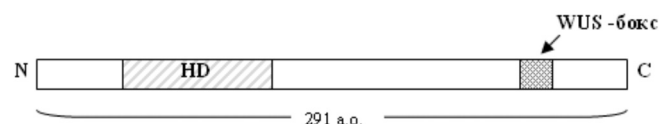


Рис. 2. Структура транскрипционного фактора *WUS* арабидопсиса. Пояснения в тексте

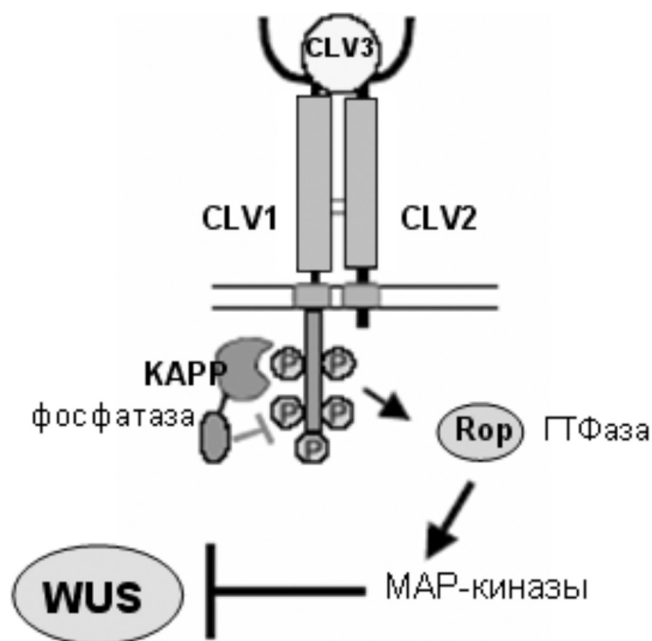


Рис. 3. Регуляция экспрессии гена *WUS* с участием системы *CLV* (модифицировано по Clark, 2001). Пояснения в тексте

прессуруется в третьей и четвертой мутовках формирующегося цветка, его активность необходима для развития генеративных органов. Продукт гена *AG* — транскрипционный фактор, который репрессирует активность гена *WUS* в меристеме цветка, после чего меристема становится детерминированной и оказывается более неспособной поддерживать свою митотическую активность [11, 22].

ЭКСПРЕССИЯ ГОМОЛОГОВ ГЕНОВ *STM* И *WUS* В КОРНЯХ РАСТЕНИЙ

Известно, что в корнях функционируют гомологи генов *STM* и *WUS*. Гомологи гена *STM* из семейства генов *KNOX*, гены *KNAT1*, *KNAT3*, *KNAT4*, *KNAT5* экспрессируются в корнях арабидопсиса. Наибольшая активность гена *KNAT3* в зрелом корне наблюдается в кортексе, перицикле, эндодерме, экспрессия гена *KNAT4* также обнаруживается в этих тканях, а также во флоэме, в зоне растяжения и в зоне дифференцировки. Активность гена *KNAT5* ограничивается эпидермальными клетками на границе между зоной деления и зоной растяжения. Ген *KNAT1* экспрессируется в области примордия бокового корня у основания боковых корней [38].

В области покоящегося центра в меристеме корня выявлена экспрессия гомолога гена *WUS* из семейства генов *WOX*, гена *WOX5* [12]. У риса в покоящемся центре корня также была обнаружена активность гена, гомолога гена *WUS*, названного *QHB* (quiescent-center-specific homeobox) [19]. Как предполагают авторы работ, гомолог гена *WUS* в корне отвечает за поддержание стволовых клеток в меристеме корня [19].

Активность гена *WOX9* арабидопсиса, так же известного, как *STIMPY* (*STIP*), необходима для роста вегетативной меристемы [40]. Поскольку у мутантов *stip* наблюдается нарушение развития апикальной меристемы и отсутствие экспрессии генов *WUS* и *CLV3* в апикальной меристеме побега, предполагается, что в норме ген *STIMPY/WOX9* прямо или косвенно влияет на активность гена *WUS*. Кроме того, у мутантов *stip* наблюдается редукция меристемы корня. Таким образом, активность гена *STIMPY/WOX9* необходима для поддержания клеточных делений в апикальных меристемах побега и корня [40].

Тот факт, что семейства *WOX* и *KNOX* у растений представлены целым рядом паралогичных генов, экспрессирующихся как в побеге, так и в корне, указывает на важную роль этих генов в развитии растений. Однако вопрос о том, каковы мишени действия транскрипционных факторов *WOX* и *KNOX* и каким образом эти транскрипционные факторы регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток у растений, остается малоизученным. Сейчас начинают накапливаться данные о связи транскрипционных факторов *WOX* и *KNOX* с гормональной системой растений.

СВЯЗЬ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ *KNOX* И *WOX* С ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМОЙ РАСТЕНИЙ

Известно, что фенотип растений со сверхэкспрессией генов *KNOX* напоминает фенотип растений с повышенным содержанием цитокининов [9, 16, 17]. Так, у трансгенных растений табака со сверхэкспрессией гена кукурузы *KN1* наблюдалось снятие апикального доминирования, у растений арабидопсиса со сверхэкспрессией гена *KNAT1* происходило формирование «дольчатых» листьев с многочисленными эктопическими меристемами в пазухах таких листьев, ингибирование роста корней растяжением. Подобные фенотипические проявления наблюдались и у трансгенных растений со сверхэкспрессией бактериального гена *ipt*, контролирующего синтез цитокинина. Такого рода наблюдения свидетельствуют о том, что цитокинины и гены *KNOX*, возможно, задействованы в общих регуляторных механизмах.

У трансгенных растений со сверхэкспрессией *KNAT1* наблюдалось увеличение содержания цитокининов изопентенилового типа (изопентениладенина и изопентениладенозина), кроме того, такие растения характеризовались изменением формы листа, нарушением характера жилкования, редукцией или полным отсутствием клеток палисадной паренхимы, устьиц. Подобного рода фенотипические проявления сверхэкспрессии *KNAT1* подтверждают роль этого гена как антагониста клеточной дифференцировки. Накопление цитокининов изопентенилового типа происходило локально в тех тканях, которые демонстрировали наиболее зна-

чительные фенотипические изменения: в областях, где закладывались меристемо-подобные структуры [14].

За последнее время в ряде работ получены данные, свидетельствующие о влиянии генов *KNOX* на биосинтез цитокининов [16, 20, 42]. Для изучения генов-мишеней транскрипционного фактора *STM* авторы работ использовали гибридную конструкцию (*35S::STM-GR*), содержащую ген *STM*, «сшитый» с частью гена глюкокортикоидного рецептора (glucocorticoid receptor, *GR*). При добавлении гормона дексаметазона происходил перенос гибридного продукта из цитоплазмы в ядро, и, как следствие, активация генов-мишеней. Авторы показали, что активация *STM* приводит к увеличению экспрессии цитокинин-регулируемого гена *ARR-5* (*Arabidopsis response regulator 5*) и генов *AtIPT5* и *AtIPT7*, участвующих в биосинтезе цитокинина [20]. В работе других исследователей с использованием аналогичной системы для активации *KNAT2* также наблюдалось увеличение экспрессии гена *AtIPT7* [16]. В биосинтезе цитокининов вовлечена целая группа генов *AtIPT* (*AtIPT1* – *AtIPT9*) [33]. Поскольку в экспериментах по изучению влияния генов *KNOX* (*STM*, *KNAT1*, *KNAT2*) было выявлено изменение экспрессии только двух генов *AtIPT*, авторы предположили, что существует два пути биосинтеза цитокинина: *KNOX*-зависимый и *KNOX*-независимый.

Известно, что ауксин играет важную роль в формировании органов растений. В области инициации листового примордия происходит локальное увеличение содержания ауксина, что совпадает с местом подавления экспрессии *STM*. Предполагается, что ауксин подавляет экспрессию *STM* в зачатке развивающегося листа. Эксперименты с использованием ингибиторов транспорта ауксина показали, что при культивировании апексов кукурузы на среде с

ингибитором полярного транспорта ауксина нафтилфталовой кислотой (НФК) происходило нарушение формирования листьев, связанное с сохранением экспрессии генов *KNOX* в области закладки примордия [29].

Было исследовано также взаимодействие между гормонами и транскрипционным фактором *WUS*. Известно, что гены *ARR* типа А (*Arabidopsis Response Regulators A-type*) являются генами первичного ответа на цитокинин (рис. 4). При этом активация транскрипции генов *ARR* типа А осуществляется белками-регуляторами другой подгруппы белков *ARR*, относящихся к типу В. Известно, что активация белков *ARR* типа В происходит при их фосфорилировании в результате передачи сигнала от цитокининового рецептора. Белки *ARR* типа В играют важную роль в цитокининовом ответе, запуская экспрессию генов-мишеней. Белки, кодируемые генами *ARR* типа А, являются негативными регуляторами цитокининового ответа, антагонистами белков *ARR* типа В [39]. Таким образом, гены *ARR* типа А участвуют в авторегуляции цитокининового ответа по механизму отрицательной обратной связи.

При анализе экспрессии участвующих в цитокининовом ответе генов *ARR* типа А (*ARR5*, *ARR6*, *ARR7*, *ARR1*) было установлено, что *WUS* является репрессором их транскрипции [41] (рис. 4). Таким образом, транскрипционный фактор *WUS* контролирует цитокин-зависимые реакции в меристеме.

Действие меристем-специфичных генов и фитогормонов, в первую очередь, цитокинина тесно взаимосвязано (рис. 5). Гены *KNOX* действуют через прямую локальную активацию биосинтеза цитокининов, активирующих клеточные деления в апикальной меристеме, тогда как ген *WUS* оказывает влияние на распространение цитокининового ответа. Таким образом, в клетках меристемы действие циркулирующих гормонов локально регулируется транскрипционными факторами, продуктами меристемных генов, что определяет особенности и функции этой ткани.

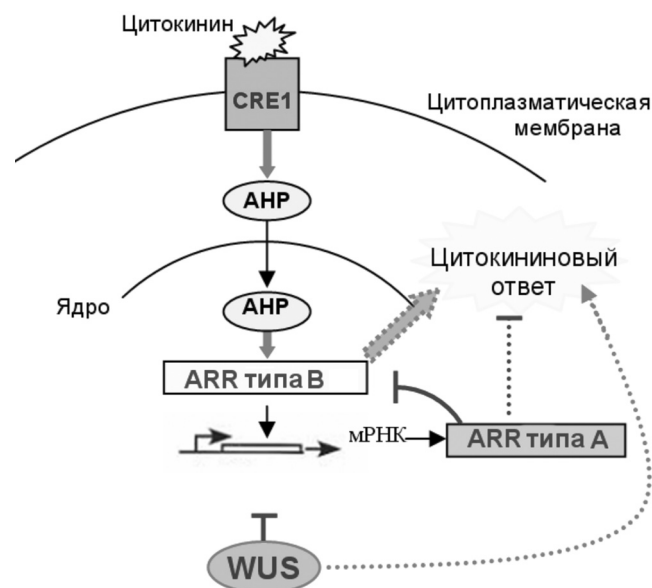


Рис. 4. Участие транскрипционного фактора *WUS* в регуляции цитокининового ответа. Пояснения в тексте

ГОМОЛОГИ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ *WOX* И *KNOX* У ЖИВОТНЫХ

Известно, что гомеодомен-содержащие транскрипционные факторы играют важную роль в развитии животных. Для многих гомеодомен-содержащих транскрипционных факторов животных показано вза-



Рис. 5. Участие транскрипционных факторов *WUS* и *STM* в регуляции действия цитокинина. Пояснения в тексте

имеет взаимодействие с белками, контролирующими клеточный цикл [6]. Например, у мышей, гомеобокс-содержащий ген *Six1* функционирует при развитии нервной системы, дыхательных путей, скелетных мышц, кроме того, экспрессия *Six1* была обнаружена и в раковых клетках. Было показано, что белок Six1 является прямым регулятором транскрипции гена циклина A1 [37].

Транскрипционные факторы семейства TALE, к которым относятся белки KNOX растений, широко распространены и у животных. У животных транскрипционные факторы TALE представлены четырьмя основными группами: PBC/PBX, MEIS, TGIF, IRO. У грибов также обнаружены белки семейства TALE (в частности, белки M-ATYP, определяющие тип спаривания у дрожжей). Белков, родственных транскрипционным факторам WOX растений, у других представителей эукариот не обнаружено [12].

Интересно отметить, что белки животных групп MEIS и белки растений группы KNOX, помимо консервативных гомеодоменов, содержат схожие по аминокислотным последовательностям домены, названные MEIS и KNOX. Предполагается, что эти домены вовлечены в белок-белковые взаимодействия. Сходство аминокислотных последовательностей доменов MEIS и KNOX позволило предположить, что они произошли от общего древнего домена, присутствующего у общего предка растений и животных. Этот гипотетический предковый домен был назван MEINOX [8].

Гены *MEIS* у животных играют важную роль в развитии нервной системы, их активность регулирует дифференцировку и стимулирует пролиферацию клеток нервного гребня в ходе эмбриогенеза. Кроме того, гены *MEIS* важны при формировании проксимально-дистальной оси конечностей. Предполагается, что мишенями действия транскрипционных факторов MEIS могут быть гены циклинов, циклин-зависимых киназ, антиапоптотических белков, а также различных регуляторов морфогенеза [35].

Было показано также, что гены *MEIS* являются протоонкогенами, их активность наблюдается при развитии лейкемии, нейробластомы. Ген *MEIS1* был впервые идентифицирован как сайт интеграции вируса лейкемии мышей. В опухолевых клетках наблюдалось усиление экспрессии гена *MEIS1*, вызванное интеграцией вируса. В клетках нейробластомы также была выявлена экспрессия гена *MEIS2* и других белков-представителей семейства TALE: PBX1, PBX2, TGIF1, TGIF2 [35].

Сходство структуры транскрипционных факторов MEIS и KNOX позволяет предположить, что эти гены могут выполнять схожие функции, универсальные у растений и у животных. Действительно, транскрипционные факторы KNOX и MEIS вовлечены в общие процессы: в регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток. Активность генов *MEIS* животных наблюдается в раковых опухолях. У растений при опухолеобразовании также обнаружено изменение активности *KNOX* генов [13, 36].

РОЛЬ БЕЛКОВ KNOX В ОПУХОЛЕОБРАЗОВАНИИ У РАСТЕНИЙ

Наиболее изученный пример генетических опухолей у растений представляют собой опухоли, формирующиеся у межвидовых гибридов рода *Nicotiana*. Известно, что важную роль в процессе опухолеобразования у растений играют фитогормоны, прежде всего ауксины и цитокинины [1]. Среди генов, активных в опухолях табаков, выявлены гены, кодирующие гомеодомен-содержащие транскрипционные факторы группы KNOX, в частности, гены *Hot* (Homeobox in tobacco) [13]. При анализе экспрессии генов у межвидовых гибридов табаков *Nicotiana glauca* × *Nicotiana langsdorffii* и *Nicotiana glauca* × *Nicotiana suaveolens* в опухолевых тканях была обнаружена высокая активность генов *NTH15* и *NTH20* (гены *KNOX* I класса) и *NTH23* (ген *KNOX* II класса) [36].

Другим примером генетических опухолей у растений являются опухоли, образующиеся у инбредных линий редиса *Raphanus sativus* из Петергофской генетической коллекции, созданной в лаборатории генетики растений БиНИИ СПбГУ [2]. Некоторые линии из этой коллекции характеризуются опухолевым ростом: формированием опухолей на корнеплоде и развитием «израстаний», аномальных побегообразных структур в завязи [2, 3]. Авторами данного обзора было показано усиление активности генов *RsSTM* и *RsWUS* (гомологов генов *STM* и *WUS* у редиса) в опухолевых структурах в завязи, по сравнению с тканями, имеющими нормальную морфологию [15].

На связь генов *KNOX* с процессами опухолеобразования у растений указывают также и результаты экспериментов по сверхэкспрессии агробактериальных онкогенов *6b* и *orf13* в геноме растений. В листьях трансгенных растений табака и арабидопсиса, содержащих онкоген *6b Agrobacterium tumefaciens*, наблюдалась активная эктопическая экспрессия генов *KNOX*: *NTH15*, *NTH1*, *NTH20* и *STM*, *KNAT1*, *KNAT2*, *KNAT6*, соответственно. При этом трансгенные растения характеризовались различными аномалиями развития, морщинистыми листьями с листовидными выростами на абаксиальной стороне листа [27]. Сверхэкспрессия гена *orf13 Agrobacterium rhizogenes* у трансгенных растений томата *Lycopersicon esculentum* также приводила к эктопической экспрессии гена *KNOX* I класса *LeT6* и генов *KNOX* II класса *LeT12* и *TKN4* и к формированию выростов на абаксиальной стороне листа [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на принципиальные различия в характере морфогенеза, у растений и животных существуют универсальные механизмы регуляции ключевых составляющих развития — пролиферации и дифференцировки клеток. Важную роль в этих процессах играют транскрипционные

факторы, содержащие гомеодомен. У растений гомеодомен-содержащие транскрипционные факторы групп WOX и KNOX участвуют в поддержании активности меристем, образовательных тканей растений. Исследования последних лет показали важную роль этих транскрипционных факторов в контроле метаболизма фитогормонов, в частности, цитокинина. Вопрос о том, каким образом транскрипционные факторы WOX и KNOX регулируют процессы пролиферации клеток и блокируют их дифференцировку, до конца не изучен. Транскрипционные факторы KNOX демонстрируют структурное сходство с транскрипционными факторами MEIS у животных, активность которых наблюдается в раковых опухолях. У растений при опухолеобразовании также обнаружено изменение активности генов KNOX. Такие данные свидетельствуют о существовании общих механизмов регуляции пролиферации клеток у растений и животных с участием транскрипционных факторов MEIS и KNOX, которые, вероятно, сложились на ранних этапах эволюции эукариот у общего предка растений и животных.

Работа поддержана грантами NWO 06-04-89000-НБОЦ-а, CRDFST-012-0, CRDF-Мин. Обр. RUXO-012-ST-06 (BP2M12), CRDF Y2-B12-05, НШ-9744.2006.4, РФФИ 05-04-48583, РФФИ 05-04-49105а.

Литература

1. Матвеева Т. В. Опухолообразование у растений / Матвеева Т. В., Лутова Л. А., Нестер. Ю. // Генетика. — 2001. — Т. 37, № 9. — С. 1188–1197.
2. Нарбут С. И. Генетическая коллекция инбредных линий редиса / Нарбут С. И. // Генетика. — 1966. — № 5. — С. 89–100.
3. Нарбут С. И. Генетическая характеристика линий редиса *Raphanus sativus* var. *Radicola pers* / Нарбут С. И., Войлоков А. В., Кириллова Г. А. // Вестник ЛГУ. — 1985. — № 24. — С. 75–78.
4. A gene fusion at homeobox locus: alterations in leaf shape and implications for morphological evolution / Chen J. J., Janssen B. J., Williams A. [et al.] // Plant Cell. — 1999. — Vol. 9. — P. 1289–1304.
5. Asymmetric leaves mediates leaf patterning and stem cell function in Arabidopsis / Byrne M., Barley R., Curtis M. [et al.] // Nature. — 2000. — Vol. 408. — P. 967–971.
6. Bene F. Cell cycle control by homeobox genes in development and disease / Bene F., Wittbrodt J. // Seminars in Cell and developmental Biology. — 2005. — Vol. 16. — P. 449–460.
7. Bowman J. Formation and maintenance of the shoot apical meristem / Bowman J., Yuval E. // Trends in Plant Science. — 2000. — Vol. 5, N 3. — P. 110–115.
8. Burglin T. R. Analysis of TALE superclass homeobox genes (MEIS, PBC, KNOX, Iroquois, TGIF) reveals a novel domain conserved between plants and animals / Burglin T. R. // Nucleic Acids Res. — 1997. — Vol. 1, I. 25(21) — P. 4173–4180.
9. Chuck G. KNAT1 induces lobed leaves with ectopic meristems when overexpressed in Arabidopsis / Chuck G. // The Plant Cell. — 1996. — Vol. 8. — P. 1277–1289.
10. Clark S. E. Cell signaling at the shoot meristem / Clark S. E. // Nature Reviews. Molecular Cell Biology. — 2001. — Vol. 2. — P. 276–284.
11. Doerner P. Plant meristems: A menage a trois to end it all / Doerner P. // Current Biology. — 2001. — Vol. 11. — P. R785–R787.
12. Expression dynamics of WOX genes mark cell fate decisions during early embryonic patterning in Arabidopsis thaliana / Haecker A., Gross-Hardt R., Geiges B. [et al.] // Development. — 2004. — Vol. 131. — P. 657–668.
13. Feng X. Identification of differentially expressed members of tobacco homeobox families by differential PCR / Feng X., Kung S. // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 1994. — Vol. 198, N 3. — P. 1012–1019.
14. Frugis G. Overexpression of KNAT1 in lettuce shifts leaf determinate growth to a shoot-like indeterminate growth associated with an accumulation of isopentenyl-type cytokinins / Frugis G. // Plant Physiol. — 2001. — Vol. 126(4). — P. 1370–80.
15. Genetic tumors of radish inbred lines: studying genes involved in the control of tumor formation in higher plants / Osipova M. A., Frolova N. A., Dodueva I. E. [et al.] // XV FESPB Congress Federation of European Societies of Plant Biology, 17–21 July 2006, Lyon, France. — P. 69.
16. Hamant O. The KNAT2 homeodomain protein interacts with ethylene and cytokinin signaling / Hamant O. // Plant Physiology. — 2002. — Vol. 130. — P. 657–665.
17. Hay A. Plant hormones and homeoboxes: bridging the gap? / Hay A. // Bio Essays. — 2004. — Vol. 26. — P. 395–404.
18. Homologies in leaf form inferred from KNOX1 gene expression during development / Bharathan G., Goliber T. E., Moore C. [et al.] // Science. — 2002. — Vol. 296. — P. 1858–1860.
19. Isolation and characterization of a rice WUSCHEL-type homeobox gene that is specifically expressed in the central cells of a quiescent center in the root apical meristem / Kamiya N., Nagasaki H., Morikami A. [et al.] // Plant J. — 2003. — Vol. 35. — P. 429–441.
20. Jasinski S. KNOX action in Arabidopsis is mediated by coordinate regulation of cytokinin and gibberellin activities / Jasinski S. // Current Biology. — 2005. — Vol. 15. — P. 1560–1565.
21. Jiang K. Regulation of root apical meristem development / Jiang K., Feldman L. J. // Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. — 2005. — Vol. 21. — P. 485–509.
22. Lenhard M. The WUSCHEL and SHOOTMERISTEMLESS genes fulfill complementary roles in Arabidop-

- sis shoot meristem regulation / Lenhard M., Jurgens G., Laux T. // Development. — 2002. — Vol. 129. — P. 3195–3206.
23. Lin W.-C. The Arabidopsis LATERAL ORGAN BOUNDARIES-Domain gene ASYMMETRIC LEAVES2 functions in the repression of KNOX gene expression and in adaxial-abaxial patterning / Lin W.-C., Shuai B., Springer P. S. // The Plant Cell. — 2003. — Vol. 15. — P. 2241–2252.
 24. Long J. Initiation of axillary and floral meristems in Arabidopsis / Long J., Barton M. K. // Developmental Biology. — 2000. — Vol. 218. — P. 341–353.
 25. Mis-expression of the CLV3/ESR-like gene CLE19 in Arabidopsis leads to a consumption of root meristem / Fiers M., Hause G., Boutilier K. [et al.] // Gene. — 2004. — Vol. 327. — P. 37–49.
 26. Muller R. Dynamic and compensatory responses of Arabidopsis shoot and floral meristems to CLV3 Signaling / Muller R. // Plant Cell. — 2006. — Vol. 18, (5). — P. 1188–1198.
 27. Oncogene 6b from Agrobacterium tumefaciens induces abaxial cell division at late stages of leaf development and modifies vascular development in petioles / Terakura S., Kitakura S., Ishikawa M. [et al.] // Plant Cell Physiology. — 2006. — Vol. 47, N 5. — P. 664–672.
 28. Role of WUSCHEL in regulating stem cell fate in the Arabidopsis shoot meristem / Mayer K., Schoof H., Haecker A. [et al.] // Cell. — 1998. — Vol. 95. — P. 805–815.
 29. Scanlon M. J. The polar auxin transport inhibitor N-1-Naphthylphthalamic acid disrupts leaf initiation, KNOX protein regulation, and formation of leaf margins in maize / Scanlon M. J. // Plant Physiology. — 2003. — Vol. 133. — P. 597–605.
 30. Schoof H. The stem cell population of Arabidopsis shoot meristems is maintained by a regulatory loop between the CLAVATA and WUSCHEL genes / Schoof H., Lenhard M., Haecker A. [et al.] // Cell. — 2000. — Vol. 100, N 6. — P. 635–44.
 31. Scofield S. KNOX gene function in plant stem cell niches / Scofield S., Murray J. A. H. // Plant Molecular Biology. — 2006. — Vol. 60. — P. 929–946.
 32. Sharma V. K. The Arabidopsis CLV3-like (CLE) genes are expressed in diverse tissues and encode secreted proteins / Sharma V. K., Ramirez J., Fletcher J. C. // Plant Molecular Biology. — 2003. — Vol. 51. — P. 415–425.
 33. Takei K. Identification of genes encoding adenylate isopentenyltransferase, a cytokinin biosynthesis enzyme, in Arabidopsis thaliana / Takei K., Sakakibara H., Sugiyama T. // The Journal of Biological Chemistry. — 2001. — Vol. 276, N 28. — P. 26405–26410.
 34. The orf13 T-DNA gene Agrobacterium rhizogenes confers meristematic competence to differentiated cells / Stieger P., Meyer A. D., Kathmann P. [et al.] // Plant Physiology. — 2004. — Vol. 135. — P. 1798–1808.
 35. The role of the MEIS homeobox genes in neuroblastoma / Geerts D., Schilderink N., Jorritsma G. [et al.] // Cancer Lett. — 2003. — Vol. 197(1–2). — P. 87–92.
 36. The shooty callus induced by suppression of tobacco CHRK1 receptor-like kinase is a phenocopy of the tobacco genetic tumor / Lee J. H., Kim D. M., Lim Y. P. [et al.] // Plant Cell Report. — 2004. — Vol. 23. — P. 397–403.
 37. The Six1 homeoprotein stimulates tumorigenesis by reactivation of cyclin A1 / Coletta R. D., Christensen K., Reichenberger K. J. [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 6478–83.
 38. Truemit E. A map of KNAT gene expression in the Arabidopsis root / Truemit E. // Plant Molecular Biology. — 2006. — Vol. 60. — P. 1–20.
 39. Type-A Arabidopsis Response Regulators Are Partially Redundant Negative Regulators of Cytokinin Signaling / To J. P. C., Haberer G., Ferreira F. J. [et al.] // The Plant Cell. — 2004. — Vol. 16. — P. 658–671.
 40. Wu X. Requirement of homeobox gene STIMPY/WOX9 for Arabidopsis meristem growth and maintenance / Wu X., Dabi T., Weigel D. // Current Biology. — 2005. — Vol. 15. — P. 436–440.
 41. WUSCHEL controls meristem function by direct regulation of cytokinin-inducible response regulators / Leibfried A., To J. P., Busch W. [et al.] // Nature. — 2005. — Vol. 438. — P. 1172–1175.
 42. Yanai O. Arabidopsis KNOXI proteins activate cytokinin biosynthesis / Yanai O. // Current Biology. — 2005. — Vol. 15. — P. 1566–1571.

Role of WOX and KNOX transcription factors in plant development and tumor formation

M. A. Osipova, E. A. Dolgikh, L. A. Lutova

✳ **SUMMARY:** Homeodomain-containing transcription factors are the important regulators of multicellular organism's development. Plant transcription factors WOX and KNOX play the key role in meristem maintenance, controlling cell proliferation and preventing differentiation. The precise mechanism of WOX and KNOX action hasn't been well studied, however these transcription factors were shown to play the important role in plant hormones homeostasis, cytokinins in particular.

Plant transcription factors of KNOX group demonstrate the similarities in structure and are supposed have the common origin with animal transcription factors of MEIS group. This review describes WOX and KNOX transcription factor families, their interaction with plant hormones. The role of homeodomain-containing transcription factors in plant and animal tumor formation is discussed.

✳ **KEY WORDS:** homeodomains, meristem-specific genes, KNOX, WOX, tumor formation