

УДК 577.38:575.162

ЗМІНИ ГЕНЕТИЧНОГО КОНТРОЛЮ КЛІТИН У СТАНІ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ТА ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ

І. В. Стадник¹, Д. І. Санагурський²

^{1,2} Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Грушевського, 4, Львів, 79005, Україна

Всі клітини зазнають важливого переключення в процесі свого життя, змінюючись з неспеціалізованих клітин, які зазнають швидких поділів, тобто перебувають у стані проліферації на специфічні типи клітин, що виконують свої обов'язки у спеціалізованих тканинах чи органах, і цей процес має назву диференціація [1]. Були визначені специфічні гени і транскрипційні фактори, що регулюють клітинну проліферацію і диференціацію [7].

Узагальнивши всі літературні дані щодо ролі окремих генів, білків та інших факторів у контролі процесів проліферації та диференціації клітин нами була створена модель, яка описує зміни на різних рівнях у клітинах у стані проліферації та диференціації.

Так, у клітинах у стані проліферації, гени клітинного циклу, опосередковано через циклін-залежні кінази у комплексі з цикліном [13] та специфічні білки проліферативного потенціалу P²Ps [6], впливають на гени транскрипції, які, в свою чергу, продукують різного роду транскрипційні фактори. Ці транскрипційні фактори впливають на ряд генів, які безпосередньо спричиняють настання проліферації. Так було виявлено [9] проксимальний промоторний елемент гістона H4, позначений як Site II, який опосередковує транскрипційний контроль клітинного циклу. Фактор, що взаємодіє з Site II включає в себе cdc2, циклін A, RB – регульований білок та інтерферон – регуляторні фактори (IRFs). Проліферація є можливою лише завдяки приєднанню цього фактора до Site II. Коли ж цей фактор не є асоційованим з Site II, то ініціюється диференціація. В іншому дослідженні був розглянутий білковий комплекс BAF, і те, як він контролює скручування ДНК довкола гістонового комплексу хромосом [3]. Оскільки BAF змінює структуру спіралі ДНК, то він контролює доступ транскрипційних факторів до цих генів. Тому цей фактор є необхідним для регуляції проходження проліферації. В іншому дослідженні [9] було виявлено, що фактор росту фібробластів (ФРФ) синергічно з фактором росту гепатоцитів (ФРГ) через активацію генів-стимуляторів проліферації стимулюють і контролюють проліферацію сателітних клітин. Іншими авторами [8, 12] було встановлено, що у активованих сателітних клітин у стані проліферації експресуються регуляторні фактори Pax7 та MyoD, які є маркерами клітин у стані проліферації. Крім того, під час вивчення остеогенного ефекту білків морфогенезу кісток (БМК), авторами [5]

була проаналізована роль цих білків під час проліферації сателітних клітин. Автори встановили, що БМК сигналізація стимулює проліферацію клітин та інгібує їхню диференціацію. Таким чином, можна стверджувати, що ряд регуляторних факторів (ФРФ, ФРГ, Рах7 та MyoD) та білків (БМК) через вплив на гени-стимулятори проліферації теж призводять до настання проліферації. Також було встановлено [4], що транскрипційні фактори опосередковують активацію генів транспорту, які відіграють значущу роль у процесах проліферації.

Отже, можна стверджувати, що ряд транскрипційних факторів безпосередньо або опосередковано впливають на гени гістонів, гени-стимулятори проліферації та гени транспорту, і тим самим ініціюють настання проліферації.

Окрім того, як було встановлено у дослідженнях [10, 11], величина трансмембранного потенціалу безпосередньо впливає на можливість входження клітини у стан проліферації та диференціації. Так авторами було встановлено, що проліферуючі клітини показують сильно деполяризовані мембранні потенціали, а клітини у стані диференціації – сильно гіперполяризовані мембранні потенціали. Таким чином деполяризація безпосередньо впливає на настання проліферації.

У клітинах у стані диференціації гени клітинного циклу взаємодіють з інгібіторами циклін-залежних кіназ, тим самим блокуючи прогресію клітинного циклу, і сприяють виходу клітин з фази G₁ і сприяють настанню диференційних процесів. Так у дослідженні [13] було встановлено, що активність Cdk-циклінових комплексів може інгібуватися шляхом зв'язування Cdk інгібіторів (CKI), які інгібують всі Cdk-циклінові комплекси G₁ фази. Те, що CKI виконують функцію регуляторів у багатьох тканинах, які диференціюються, передбачає, що ці білки можуть відігравати роль у виході з циклу проліферації та настанні диференціації. Таке блокування циклін-залежних кіназ спричиняє те, що гени транскрипції продукують інші транскрипційні фактори, аніж під час проліферації. Це такі фактори, як Osf2, Omd і Ogn. Вони були виявлені дослідниками [5], як такі, що відіграють потенційну роль у диференціації клітин скелетних м'язів. Транскрипційні фактори відіграють опосередковану роль у настанні диференціації через активацію ряду структурних генів, зокрема генів ангиогенезу, генів рецепторів та генів каналів. Продуктами експресії структурних генів є структурні білки. Так дослідниками [2] було встановлено підвищення експресії інгібіторів БМК Хордину і Міогеніну, які сприяють блокуванню проліферації і настанню диференціації. Експресія в клітині притаманних їй структурних генів і наявність структурних білків вже безпосередньо свідчить про настання диференційної програми.

Як було вже згадано вище, клітини у стані диференціації мають сильно гіперполяризований мембранний потенціал [10, 11]. Отже, гіперполяризація спричиняє блокування клітинного циклу і настання диференційної програми.

Таким чином, у клітинах у стані проліферації та диференціації зміни відбуваються на генному, хромосомному, мембранному, йонному та клітинному рівнях.

Література

1. Coila B. Cell differentiation and proliferation biology / B. Coila // Biology. – 2009. – Vol. 32. – P. 241–250.
2. Floss T. A role for FGF-6 in skeletal muscle regeneration / T. Floss, H. H. Arnold, T. Braun // Genes Dev. – 1997. – Vol. 11, № 16. – P. 2040–2051.
3. Ho L. An embryonic stem cell chromatin remodeling complex, esBAF, is essential for embryonic stem cell self-renewal and pluripotency / L. Ho, J. Ronan, J. Wu // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – Vol. 106, № 13. – P. 5181–5186.
4. Kai X. Identification of proliferation/differentiation switch in the cellular network of multicellular organisms / X. Kai, D. Dong, Z. Shanshan // Plos Computational Biology. – 2006. – Vol.4. –P. 124–148.
5. Lee M.H. Transient upregulation of CBFA1 in response to bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor β 1 in C2C12 myogenic cells coincides with suppression of the myogenic phenotype but is not sufficient for osteoblast differentiation / M. H. Lee, A. Javed, H. J. Kim // J Cell Biochem. – 1999. – Vol. 73. – P. 114–125.
6. Minoo P. Loss of Proliferative Potential during Terminal Differentiation Coincides with the Decreased Abundance of a Subset of Heterogeneous Ribonuclear Proteins / P. Minoo, W. Sullivan, L. Solomon // J Cell Biol. – 1989. – Vol. 109, № 5. – P. 1937–1946.
7. Ravasi T. The transcriptional network that controls growth arrest and differentiation in a human myeloid leukemia cell line/ T. Ravasi // Nature Genetics. – 2009. –Vol. 41. – P. 553–562.
8. Seale P. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells / P. Seale, L. A. Sabourin, A. Girgis-Gabardo // Cell. –2000. – Vol. 102, № 6.– P. 777–786.
9. Stein L. J. Control of cell cycle regulated histone genes during proliferation and differentiation / L. J. Stein, J. B. Lian, J.S. Stein // Int J Obes Relat Metab Disord. – 1996. – Vol. 3. – P. 84–90.
10. Sundelacruz S., Levin M., Kaplan D. Membrane Potential Controls Adipogenic and Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3, № 11. – P. 325–342.

11.Sundelacruz S., Levin M., Kaplan D. Role of Membrane Potential in Regulation of Cell Proliferation and Differentiation // Stem Cell Rev and Rep. – 2009. – Vol. 5. – P. 231–246.

12.Yablonka-Reuveni Z., Seger R., Rivera A.J. Fibroblast Growth Factor Promotes Recruitment of Skeletal Muscle Satellite Cells in Young and Old Rats // Journal of Histochemistry and Cytochemistry. – 1999. – Vol. 47, № 1. – P. 23–42.

13.Zavitz K., Zipursky L. Controlling cell proliferation in differentiating tissues: genetic analysis of negative regulators of G₁-S-phase progression // Current opinion in cell biology. – 1997. – Vol. 9. – P. 773–781.