



УДК 547.963.3

ЧАСТИЧНОЕ ОГРАНИЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОМА — КОМПОНЕНТ ПЕРЕСТРОЙКИ ЕГО РАБОТЫ В РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

М. Ю. Оболенская, В. И. Прима, Т. Б. Герасимова, О. М. Платонов

Восстановление массы и функции органа после его повреждения требует глубокой переориентировки метаболизма клетки и сопряжено со значительными энергетическими затратами. Последние покрываются помимо энергообеспечивающих систем клетки также за счет выключения ряда процессов, не являющихся приоритетными для сохранения жизнедеятельности клетки, органа и организма. В настоящей работе с этих позиций рассмотрены события, происходящие в регенерирующей печени млекопитающих на некоторых уровнях экспрессии генома, его кодирующей и некодирующей белок частей с момента образования первичного продукта транскрипции до появления функционально активных молекул РНК. В большинстве случаев в связи с недостаточностью информации о сроках возникновения у молекул функциональной активности последняя с некоторыми допущениями отождествляется с появлением молекул в цитоплазме для видов РНК, переходящих из ядра в цитоплазму, и с приобретением молекулами характерных параметров для видов РНК исключительно ядерной локализации. Проведенный анализ охватывает только пререпликативный период [1], являющийся ключевым для переориентировки метаболизма регенерирующей ткани.

С учетом сложной структуры рассматриваемого периода, наличием раннего и позднего этапов, соответствующих периодам трансформации [2] и предсинтетической фазе клеточного цикла, прежде всего приводится хронологическая последовательность событий, связанных с образованием и функционированием РНК в разных отделах клетки. Кроме того, рассматриваются не вошедшие в обзоры [3—8] данные о содержании во фракциях клеточной РНК транскриптов с разной по частоте повторения последовательностей ДНК, а также сведения об экспрессии ряда индивидуальных генов.

Особенности регенерирующей печени млекопитающих, в частности, высокая представленность гепатоцитов и их компонентов в общей клеточной популяции органа (гепатоциты — 90 % веса органа, 50 % клеток печени; ядра гепатоцитов — 50 % ядер клеток печени; транскрибируемая ДНК гепатоцитов — 65—70 % транскрибируемой ДНК печени; мРНК гепатоцитов — 90 % мРНК печени) [9, 10], а также частичная синхронизация процессов позволяют на основании изучения суммарной клеточной популяции органа судить об экспрессии генома гепатоцитов в процессе перехода от покоя к клеточному делению.

Для того чтобы связать исследуемые события с фазами клеточного цикла, отметим, что у гепатоцитов регенерирующей печени крыс длительности предсинтетического, синтетического, постсинтетического периодов и митоза составляют соответственно 12; 7,2—8; 2—2,5 и 1—1,5 ч [2, 11].

**Хронологическая последовательность событий,
связанных с образованием и функционированием РНК
в разных отделах клетки**

Изменения в течение пререпликативного периода, связанные с образованием и функционированием РНК, частично освещены в перечисленных выше обзорах и кратко могут быть суммированы следующим обра-

Таблица 1

Последовательность событий, связанных с образованием и функционированием РНК
The sequence of events relating to the synthesis and function of RNA in different com

Время после ЧГЭ, ч	Уровень регуляции экспрессии генома	Исследуемый процесс или показатель
0,25	Транскрипционный	Синтетические процессы
	Посттранскрипционный	Переход РНК из ядра в цитоплазму
0,5	Транскрипционный	Синтетические процессы
	Посттранскрипционный	Переход РНК из ядра в цитоплазму
	Трансляционный Другие изменения	Численность связанных с ЭР рибосом Численность и пространственное расположение митохондрий
1	Транскрипционный	Синтетические процессы
	Посттранскрипционный Трансляционный	Переход РНК из ядра в цитоплазму Численность связанных с ЭР рибосом Численность свободных рибосом
	Другие изменения	«Фактор регенерации»
3	Транскрипционный	Синтетические процессы
	Посттранскрипционный Трансляционный	Переход РНК из ядра в цитоплазму Численность и расположение связанных с ЭР рибосом Общее содержание рибосомного материала Доля полисом в рибосомном материале
6	Транскрипционный	Синтетические процессы
	Посттранскрипционный	Переход РНК из ядра в цитоплазму
	Трансляционный	Численность связанных с ЭР рибосом Общее содержание рибосомного материала Доля полисом в рибосомном материале Активность АРСаз Содержание аминоацил-тРНК
12	Транскрипционный	Синтетические процессы
	Посттранскрипционный	Переход РНК из ядра в цитоплазму
	Трансляционный Другие изменения	Общее содержание рибосомного материала Доля полисом в рибосомном материале Численность и пространственное расположение митохондрий

Примечание. гяРНК — гетерогенная ядерная РНК; ЭР — эндоплазматический ретикулум; или опытными животными на предыдущей стадии исследования.

зом: синтез РНК в пререпликативном периоде носит двухфазный характер с подъемом в течение первого часа после воздействия повреждающего фактора, последующим спадом и новым, более длительным подъемом, происходящим в предсинтетической фазе клеточного цикла; изменения затрагивают разные виды клеточной РНК и сопровождаются количественным изменением и перераспределением рибо-

в разных отделах гепатоцитов у крыс после ЧГЭ
partments of rat hepatocytes after partial hepatectomy

Характер изменений*	Тип или локализация РНК
Активация	Нуклеоплазма [13], ядрышки [13], митохондрии [13], тотальная ядРНК [12], поли(А) ⁺ ядРНК [12], поли(А) ⁺ и поли(А) ⁻ яРНК [14]
Активация	Новообразованная РНК [13]
Активация	Нуклеоплазма [13], тотальная ядРНК [12], поли(А) ⁺ ядРНК [12]
Снижение	Ядрышки [13], митохондрии [13]
Снижение	Тотальная новообразованная РНК [13]
Снижение [15]	—
Концентрирование вокруг ядра [16]	—
Сохранение предыдущего уровня	Нуклеоплазма [13]
Снижение	Ядрышки [13], митохондрии [13]
Активация	Новообразованная РНК [13]
Сохранение предыдущего уровня [15]	—
Возрастание [15]	—
Появление в цитозоле [17]	—
Активация	Нуклеоплазма [13]
Снижение	Ядрышки [13]
Нормализация	Митохондрии [13]
Снижение	Нуклеоплазма [13], ядрышки [13]
Возрастание числа и упорядочивание рибосом на ЭР [15]	—
Снижение [15]	—
Снижение [15]	—
Возрастание	Тотальная ядРНК [13]
Ускорение и увеличение количества поступающей РНК	Новообразованная РНК [18]
Возрастание [15]	—
Возрастание [15]	—
Нормализация [15]	—
Без изменений [19, 20]	—
Без изменений [19, 20]	—
Увеличение	Тотальная ядРНК, поли(А) ⁺ полисомная РНК [21]
Ускорение и увеличение количества поступающей РНК	Новообразованная РНК, поли(А) ⁺ полисомная РНК [21]
Возрастание [15]	—
Возрастание [15]	—
Концентрирование вокруг ядра [16]	—

АРСазаы — аминоацил-тРНК синтетазы. * Изменения приведены по сравнению с контрольными

сомного материала в клетке; изменения проявляются на разных уровнях регуляции экспрессии генома, в частности, транскрипционном и посттранскрипционном.

Более детальные сведения относительно природы и хронологической последовательности анализируемых событий в течение пререпликативного периода получены в результате многосторонних исследований, проведенных на 5—6-месячных самцах крыс линии Вистар в Ин-те молекуляр. биологии и генетики АН УССР. Они положены в основу табл. 1 и наглядно демонстрируют строгую временную и пространственную упорядоченность процессов. На основании этих данных, вышеперечисленные особенности пререпликативного периода могут быть дополнены рядом других. Среди них привлекает внимание сложная периодизация пререпликативного периода. Наблюдаются по крайней мере три этапа в изменении синтеза РНК в разных отделах клетки: 0—0,25; 0,25—3,0 и 3—12 ч.

Со стороны работы энергетического аппарата клетки можно выделить два критических момента — 0,5 и 12 ч, когда митохондрии кратковременно приближаются к ядру. Причем в первый раз это сопровождается увеличением численности органелл и возрастанием в них синтеза РНК. Наличие этих критических моментов в жизнедеятельности клетки связывают с необходимостью обеспечить энергией внутриядерные процессы и частично покрыть общий дефицит энергии, возникающий после частичной гепатэктомии (ЧГЭ) как после любого повреждающего воздействия [22, 23]. Не исключают, что приближение митохондрий к ядру частично связано с выполнением ими некоторых неканонических функций [24].

К отличительным особенностям пререпликативного периода можно отнести также задержку в ядре поступающей в цитоплазму РНК [12, 13] как реализацию одного из этапов посттранскрипционной регуляции экспрессии генома [25].

Кроме того, обнаруживается наличие сложной взаимосвязи между синтезом РНК, поступлением ее в цитоплазму и содержанием и распределением рибосомного материала в клетке. На рассматриваемой модели это особенно четко прослеживается для рибосомной РНК, которая на II этапе пререпликативного периода синтезируется в меньшем количестве, накапливается в ядре и персходит в цитоплазму в более поздние сроки, во время закончившейся реорганизации рибосомного материала. Наличие такой взаимосвязи подтверждается не только данными, приведенными в табл. 1, но и полученными на животных другого возраста и вида [26—28].

Пререпликативный период отличается также тем, что на определенных этапах уменьшается содержание некоторых типов РНК, что достигается за счет участия отдельных или нескольких уровней регуляции экспрессии генома. Примером является снижение количества повообразованной рибосомной РНК на II этапе пререпликативного периода, которое обусловлено в отдельных клетках изменениями на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, в популяции гепатоцитов — снижением доли клеток, активно синтезирующих РНК ядрышек [13]. Последнее иллюстрирует выдвинутое Яковлевым [15] положение о динамическом резервировании гепатоцитов в процессе регенерации для выполнения клетками жизненно важных функций.

Перечень ранее не отмеченных особенностей пререпликативного периода дополняют сведения о кратковременном появлении в цитозоле «фактора регенерации» — короткоживущего термолабильного, ткане- и видоспецифического белкового фактора, образующегося *de novo* и специфически влияющего на работу трех РНК-полимераз. Учитывая одновременно протекающие *in vivo* активацию и репрессию разных РНК-синтетических процессов, важно, что «фактор» обладает *in vitro* противоположным действием на транскрипционные системы, активируя катализируемые РНК-полимеразой I и ингибируя катализируемые РНК-полимеразой II и III [17, 29]. Ранее уже сообщалось о появлении

через час после операции белка (ов), существенного (ых) для протекания пререпликативного периода [30], однако они не были выделены в чистом виде и механизмы его (их) действия не ясны.

Содержание и характеристика транскриптов с разных по частоте повторения последовательностей ДНК в составе фракций клеточной РНК

Наряду с данными об образовании и функционировании РНК в разных отделах клетки существенный интерес представляют количественная и качественная характеристики этих макромолекул с помощью методов гибридизации ДНК—РНК. Первые результаты в этом направлении отражены в обзорах [4, 7]. Более поздние — данные, полученные с применением усовершенствованной гибридизационной техники, — приведены в

Таблица 2

Изменение кинетических характеристик РНК, транскрибируемых с разных по частоте повторяемости последовательностей ДНК, в регенерирующей печени белых крыс
The change of kinetic parameters of RNAs transcribed from DNA sequences with different repetition, in regenerating rat liver

Параметры	Направленность изменений	Тип РНК
	1 ч	
Копийность транскриптов с УП	Повышение для части транскриптов	ядРНК [12]
Транскрибируемость ЧП	Без изменений	ядРНК [12]
	2,5—3 ч	
Сложность транскриптов с УП	Уменьшение	Тотальная клеточная РНК [31]
	»	Тотальная ядРНК [12]
	»	Поли(А)-ядРНК [32]
	»	дРНК 63 °С новообразованная [33]
Копийность транскриптов с УП	Повышение для части транскриптов	ядРНК [12]
	То же	Поли(А)+ядРНК [32]
	»	дРНК 63 °С новообразованная [33]
Сложность транскриптов с СП	Увеличение	ядРНК [12]
	Без изменений	дРНК 63 °С новообразованная [33]
Копийность транскриптов с СП	Повышение для части транскриптов	ядРНК [12]
	То же	дРНК 63 °С новообразованная [33]
Доля транскриптов с СП	Без изменений	ядРНК [12]
	»	дРНК 63 °С новообразованная [33]
Доля транскриптов с ЧП	Увеличение	ядРНК [12]
	»	дРНК 63 °С новообразованная [33]
	12 ч	
Сложность транскриптов с УП	Без существенных изменений	Поли(А)+ядРНК [34]
	То же	Поли(А)+полисомная РНК [35]
Появление качественно новых последовательностей	~ 10 %	Поли(А)+ядРНК [35]
	11—14 %	Поли(А)+полисомная РНК [34]

Примечание. ЧП, СП и УП соответственно часто-, среднеповторяющиеся и уникальные последовательности ДНК; дРНК 63 °С — РНК, полученная фенольным фракционированием при 63 °С.

табл. 2. В свете изложения обращает на себя внимание факт снижения сложности транскриптов с уникальных последовательностей ДНК (УП), отмеченный через 3 ч после ЧГЭ, в составе как тотальной, так и по разным признакам фракционированной клеточной РНК. Этот результат получен несколькими исследовательскими группами, использовавшими различные варианты гибридизационной техники — гибридизацию экспрессируемых последовательностей ДНК с избытком РНК, на порядок более чувствительную, чем стандартные методы, гибридизацию очищенных уникальных последовательностей ДНК с избытком ядерной РНК (ядРНК) и гибридизацию РНК с разными избытками ДНК. Ему противоречит единственное сообщение о неизменной сложности ядрРНК на данном этапе [36]. Однако в этом случае реакцию гибридизации проводили еще несовершенными методами, что затрудняет анализ результатов. Из сопоставления данных о снижении сложности транскриптов с УП ДНК в разных фракциях клеточной РНК следует предположение о том, что оно обусловлено как элиминацией преобладающих молекул ядрРНК, так и снижением транскрибируемости ряда УП до уровня, не определяемого использованными методами [12]. То есть, как и в случае с РНК из разных отделов клетки (например РНК ядрышка), в пределах РНК, кодируемых УП ДНК, обнаруживается ограничение экспрессии ряда последовательностей, которое реализуется как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях.

Наряду с ограничением синтеза ряда транскриптов с УП часть из них представлена, напротив, большим числом копий, что может иметь значение для поддержания жизненно важных функций органа меньшим числом клеток.

В конце пререпликативного периода в ядерной и полисомной РНК появляются качественно новые транскрипты с УП взамен исчезающих, характерных для покоящейся печени.

Весьма важным изменением качественного состава РНК на некоторых этапах пререпликативного периода является увеличение разнообразия и доли транскриптов с повторяющимися последовательностями ДНК. Функциональное значение этих РНК можно рассматривать, исходя из общих представлений о регуляторной роли транскриптов с повторяющимися последовательностями [37]. Появление же их на определенном этапе (переход из состояния покоя к делению) позволяет отнести регенерирующую печень к объектам со стадийспецифическим характером транскрипции повторяющихся последовательностей [38].

В целом рассмотренные данные свидетельствуют об изменении состава РНК, считанных с разных по повторяемости семейств генов. Степень взаимосвязи между одновременно происходящими изменениями функции различных семейств ДНК еще подлежит исследованию.

Экспрессия индивидуальных последовательностей ДНК в динамике пререпликативного периода

Исследования регенерационного процесса на молекулярном уровне приобрели качественно новый характер в связи с успехами в области клонирования. Группа из Рокфеллеровского ин-та, возглавляемая Дж. Дарнеллом мл., получила клоны кДНК, комплементарные тканеспецифическим мРНК печени мышей и исследовала транскрипционный и посттранскрипционный уровни регуляции содержания этих РНК, а также ряда РНК для белков общего назначения в динамике регенерационного процесса и эмбриогенеза [39, 40]. Их результаты (табл. 3) свидетельствуют о том, что оба уровня, совместно или порознь, принимают участие в активации и угнетении экспрессии ряда генов, кодирующих белки, что экспрессия генов «домашнего хозяйства» в меньшей степени подвержена колебаниям в процессе регенерации, чем выраженные гены других типов.

У крыс более детально изучена в динамике пререпликативного периода экспрессия ряда регуляторных генов — протоонкогенов и не-

Таблица 3

Роль транскрипционного и посттранскрипционного уровней регуляции в экспрессии ряда генов в регенерирующей печени мышей [40]

The role of transcriptional and posttranscriptional levels in regulation of gene expression in regenerating mouse liver [40]

Функциональная характеристика генов		Относительное содержание индивидуальных новообразованных РНК в суммарной, ядРНК	Относительное содержание индивидуальных РНК в поли(А) ⁺ клеточной РНК
Тип кодируемого продукта	Кодируемый продукт (обозначение рекомбинантной плазмиды)		
Тканеспецифические белки	Основной уропротенин (<i>plivS1</i>)	Ниже через 4, 6 ч, ниже чувствительности метода через 24, 48 ч	Выше через 6 ч, убывает к норме через 48 ч, ниже нормы через 72 ч
	? (<i>plivS2</i>)	Сравнимо с нормой через 4, 6, 24 ч, ниже через 48 ч	Ниже через 12, 24, 36 ч, сравнимо с нормой через 6, 48, 72 ч
	α_1 -антитрипсин (<i>plivS3</i>)	Ниже через 4, 6, 24, 48 ч	Выше через 6, 24, 48 ч
	? (<i>plivS4</i>)	Сравнимо с нормой	Выше через 6, 24, 48 ч
	? (<i>plivS5</i>)	Ниже через 6, 24, 48 ч	Без изменений через 6, 24, 48 ч
	Трансферрин или родственный белок ₁ (<i>plivS6</i>)	Ниже через 6, 24, 48 ч	Без изменений через 6, 24, 48 ч
	? (<i>plivS7</i>)	Сравнимо с нормой через 4, 6, 24, 48 ч	Ниже через 6, 24, 48, 72 ч, сравнимо с нормой через 12, 36 ч
	? (<i>plivS8</i>)	Сравнимо с нормой через 4, 6, 24, 48 ч	Ниже через 6, 12, 24, 36, 48, 72 ч
	? (<i>plivS9</i>)	Сравнимо с нормой через 4, 6, 24, 48 ч	Выше через 6, 24, 48 ч
	? (<i>plivS10</i>)	Сравнимо с нормой через 4, 6, 24, 48 ч	Ниже через 6, 24 ч, сравнимо с нормой через 48 ч
Сывороточный альбумин (<i>pmatb2</i>)	Сывороточный альбумин (<i>pmatb2</i>)	Ниже через 4, 6 ч, сравнимо с нормой через 24, 48 ч	Ниже через 6, 12, 24, 36, 48, 72 ч
	α -Фетопротенин	Появление сигнала через 6 ч	Появление сигнала через 36 ч
Белки цитоскелета	Актин	Выше в 3 раза через 3, 6 ч, не отличается от нормы через 24, 48 ч	Выше в 12 раз через 6 ч, в 4-6 раз через 12, 24, 36, 48 ч, нормализуется к 72 ч
	α -Тубулин	Не отличается от нормы через 3, 6, 24, 48 ч	Выше в 2, 4, 4, 8 раз соответственно через 6, 24, 36, 48 ч, равно и ниже через 12 и 72 ч
	β -Тубулин	Не отличается от нормы через 3, 6, 24, 48 ч	Выше в 1,5; 5,4 и 7,5 раза соответственно через 6, 24, 36, 48 ч, ниже через 12 и 72 ч
Стрессовые белки	Металлотенин	Выше через 4, 6 ч	Выше через 6 ч, сравнимо с нормой через 24 ч, ниже через 36, 48, 72 ч
	Сывороточный амилонид А	Выше через 4, 6 ч	Выше через 6, 24, 36, 48, 72 ч
Компоненты рибосом	Рибосомные РНК	Без изменений. Скорость элонгации РНК без изменений	Увеличение
	Два белка рибосом	Ниже чувствительности метода	Без изменений. Ускоренная трансляция мРНК
Онкобелки	<i>myb, myc, erb, abl, fes, mos</i>	—	Ниже чувствительности метода

которых повторяющихся последовательностей ДНК. Из изученных генов первыми после ЧГЭ активируются *c-myc* и *c-fos* [41—44].

Протоонкоген *c-myc* — клеточный аналог онкогена, обнаруживаемого у некоторых ретровирусов птиц и кошачьего вируса лейкемии. Ген транскрибируется в большинстве типов нормальных клеток с образованием 2,2—2,4 т. н. мРНК, кодирующей два близких ядерных фосфопротеина с молекулярной массой (м. м.) 65000. Протоонкоген *c-fos* — гомолог *r-fos* вируса мышины *FBI* остеосаркомы. Транскрипт размером 2,2 т. н. кодирует ядерный фосфопротеин (м. м. 55000). На различных системах с индуцированной пролиферацией *in vitro* показано, что экспрессия этих протоонкогенов вызывается взаимодействием ряда факторов роста с клеточными рецепторами и не опосредуется белковым синтезом. Регуляция экспрессии осуществляется на транскрипционном и преимущественно на посттранскрипционном уровнях. Клеточная функция обоих онкобелков не ясна, однако их появление характерно для состояния готовности клетки к ответной реакции на факторы прогрессии, обеспечивающие прохождение клеткой последующих этапов перехода от покоя к делению (см. обзор [43]).

Наряду с *c-myc* и *c-fos* транскриптами возрастают доля мРНК, кодирующих р53, — короткоживущий ядерный фосфопротеин, — клеточный Т-антиген [42], белки теплового шока *hsp70* и *hsp83* [44, 46] и доля транскриптов с В2 повторяющихся последовательностей ДНК [42]. На основании сравнительного исследования содержания перечисленных индивидуальных РНК в ядерной и поли (А)⁺ РНК цитоплазмы очевидно, что оба уровня, транскрипционный и посттранскрипционный, в разной степени участвуют в регуляции экспрессии этих генов в регенерирующей печени. Особенно отчетливо проявляется роль посттранскрипционного уровня в экспрессии р53 гена, так как резкому повышению транскриптов в поли(А)⁺ РНК соответствуют лишь незначительные изменения в ядерной РНК. С другой стороны, иные механизмы, например, возможная блокада перехода из ядра в цитоплазму или быстрый распад цитоплазматической РНК обуславливают повышение *c-fos* транскриптов преимущественно в ядрРНК, а также кратковременность повышения *c-myc* экспрессии.

Содержание в ядрРНК 28S рРНК и ее предшественников снижено по сравнению с покоящейся тканью и существенно не меняется в динамике пререпликативного периода, что является подтверждением ограничения синтеза рибосомной РНК в течение описываемого периода и преимущественной роли посттранскрипционного уровня в регуляции ее содержания [27, 28, 47].

Среди тканеспецифических РНК печени отмечено двукратное снижение относительного содержания мРНК альбумина к 12 ч после ЧГЭ [47].

Таким образом, на ранних этапах регенерационного процесса на разных уровнях клеточной организации прослеживается частичное ограничение экспрессии генома, которое наряду с активацией ряда генов является составляющей перестройки его функционирования. Изменения, описанные для рибосомных генов, по своему характеру напоминают «stringent» ответ прокариот, т. е. наступающее вследствие недостатка аминокислот угнетение рибосомного синтеза [48]. Ограничение экспрессии неидентифицированных последовательностей структурных генов сравнимо с процессами, происходящими при переходе из одной стадии развития в другую [49]. В целом частичное ограничение экспрессии генома должно вносить определенный вклад в освобождение внутриклеточных ресурсов с возможным использованием их в «новых» целях.

Частичное ограничение экспрессии генома достигается за счет участия различных уровней ее регуляции в зависимости от природы экспрессируемых последовательностей. Конкретные механизмы этого процесса еще ждут своего экспериментального решения.

PARTIAL RESTRICTION OF GENOME EXPRESSION
AS A COMPONENT OF ITS WORK IN REGENERATING LIVER OF MAMMALS

M. Yu. Obolenskaya, V. I. Prima, T. B. Gerasimova, O. M. Platonov

Institute of Molecular Biology and Genetics,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

Summary

The synthesis and distribution of RNA in different compartments of hepatocyte were investigated during the prereplicative period in regenerating liver. On the basis of changes in the activity of some DNA sequences the authors discuss the idea of partial restriction of genome expression as a means to save reserves of a cell and to reprogramme its work during the pronounced metabolic transition.

1. *Baserga R.* Biochemistry of the cell cycle: A review // *Cell and Tissue Kinet.*—1968.—1, N 1.—P. 167—191.
2. *Терских В. В., Зосимовская А. И., Абулидзе М. К.* Макромолекулярные синтезы и кинетика клеточной популяции в процессе индукции пролиферации в стационарной культуре клеток китайского хомячка // *Цитология.*—1974.—16, № 3.—С. 317—321.
3. *Bucher N. L. R., Malt R. A.* Regeneration of liver and kidney.—Boston: Little Brown and Co., 1971.—248 p.
4. *Tsanev R.* Cell cycle and liver function // *Results and problems in cell differentiation* / Eds J. Reinert, H. Holtzer.—Berlin etc.: Springer, 1975.—P. 197—248.
5. *Яковлев А. Ю.* Динамическое резервирование гепатоцитов — механизм обеспечения специфических функций регенерирующей печени // *Цитология.*—1979.—21, № 11.—С. 1243—1252.
6. *Епифанова О. И., Терских В. В., Полуновский В. А.* Покоящиеся клетки. Свойства и функции в организме.—М.: Наука, 1983.—176 с.
7. *Fausto N.* Messenger RNA in regenerating liver: implications for understanding of regulated growth // *Mol. and Cell. Biochem.*—1984.—59, N 3.—P. 131—147.
8. *Зеленин А. В., Куц А. А.* Активация хроматина и некоторые проблемы регуляции активности в эукариотической клетке // *Молекуляр. биология.*—1985.—19, № 1.—С. 285—294.
9. *Greengard O., Federman M., Knox W. E.* Cytomorphometry of developing rat liver and its application to enzymic differentiation // *J. Cell. Biol.*—1972.—52, N 2.—P. 261—262.
10. *Jungermann K., Katz N.* Functional hepatocellular heterogeneity // *Hepatology.*—1982.—2, N 3.—P. 385—395.
11. *Stöcker E.* Alterabhängige Zellproliferationskinetik und regenerationskapazität im Liberepithel der Ratte // *Actuelle Gerontologie.*—1971.—1, N 11.—S. 659—665.
12. *Ядерные РНК на раннем этапе регенерации печени* / М. Ю. Оболенская, В. И. Прима, И. А. Куликовская, О. М. Платонов // *Биополимеры и клетка.*—1987.—3, № 1.—С. 27—35.
13. *Внутриклеточное распределение новообразованной РНК на раннем этапе регенерации печени* / М. Ю. Оболенская, Т. Б. Герасимова, К. И. Билич, О. М. Платонов // *Цитология и генетика.*—1987.—21, № 5.—С. 376—382.
14. *Glazer R.* The action of cordycepin on nascent nuclear RNA and poly(A) synthesis in regenerating rat liver // *Biochim. et biophys. acta.*—1976.—418, N 2.—P. 160.
15. *Изменения ультраструктуры цитоплазмы и содержания полирибосом в клетках печени крыс в первые часы после частичной гепатэктомии* / О. М. Платонов, Т. Б. Герасимова, В. М. Андрианов и др. // *Цитология и генетика.*—1981.—15, № 5.—С. 25—28.
16. *Особенности транскрипции ядерного генома на ранних этапах регенерации печени. Возможная роль митохондриальной трансляции в активации синтеза ядерной РНК* / О. М. Платонов, Т. Б. Герасимова, П. Я. Смалько и др. // *Биохимия.*—1979.—46, № 11.—С. 2074—2081.
17. *Особенности транскрипции ядерного генома на ранних этапах регенерации печени. Сложная природа активирующего действия цитоплазматического «фактора регенерации» на транскрипцию в изолированных ядрах печени крыс* / С. М. Желябовская, В. П. Свердел, Л. М. Лебедева и др. // *Там же.*—1983.—48, № 11.—С. 1172.
18. *Авторадиографическое изучение синтеза и выхода в цитоплазму РНК на ранних стадиях регенерации печени* / Т. Б. Герасимова, М. Ю. Оболенская, К. И. Билич, О. М. Платонов // *Цитология и генетика.*—1980.—14, № 3.—С. 77—82.
19. *Яремчук А. Д., Ельская А. В.* Биологическая активность тРНК, аминоксил-тРНК-синтетаз и состав их высокомолекулярных комплексов в регенерирующей печени крыс // *Укр. биохим. журн.*—1983.—55, № 4.—С. 363—367.
20. *Аминоксил-тРНК-синтетазы и их высокомолекулярные комплексы из регенерирующей печени крыс* / А. Д. Яремчук, Л. Э. Тарасевичене, Т. П. Кондратюк, А. В. Ельская // *Молекуляр. биология.*—1984.—18, № 5.—С. 1336—1341.
21. *Atryzek V., Fausto N.* Accumulation of polyadenylated mRNA during liver regeneration // *Biochemistry.*—1978.—18, N 7.—P. 1281—1287.
22. *Меерсон Ф. З., Помойницкий В. Д., Ямпольский Б. А.* Роль биогенеза митохондрий в адаптации организма к высотной гипоксии. Генетические функции органоидов

- цитоплазмы // Материалы I Всесоюз. симпоз. по цитоплазмат. наследственности.— Л.: Наука, 1974.— С. 146—154.
23. Явление раннего «всплеска» в структурных компонентах клетки / В. Ф. Машанский, Е. Б. Матненко-Максимова, З. А. Тимина и др. // Изв. АН МССР.— 1981.— № 4.— С. 5—16.
 24. Ковач Л., Шубик Ю. Митохондрии и функции клеток // Вопр. общ. генетики: Тр. XIV Международ. генет. конгр.— М.: Наука, 1981.— С. 383—389.
 25. Wunderlich F. *In vitro* rRNP-transport-intranuclear retention mechanisms // Nuclear envelope structure and RNA maturation / Eds E. A. Smuckler, H. A. Clawson.— New York: Alan R. Liss Inc., 1985.— P. 579—584.
 26. Мантейфель В. М., Бандрина И. Н., Зеленин А. В. Электронно-микроскопическое изучение хроматина в ядрах гепатоцитов в первые часы после частичной гепатэктомии. 3. Изменение толщины ДНП-фибрилл в составе конденсированного хроматина // Молекуляр. биология.— 1980.— 14, № 3.— С. 568—574.
 27. Dabevo M. D., Dudov K. P. Transcriptional control of ribosome production in regenerating rat liver // Biochem. J.— 1982.— 208, N 1.— P. 101—108.
 28. Intranuclear maturation pathways of rat liver ribosomal ribonucleic acid / M. D. Dabevo, K. P. Dudov, A. Hadjiolov et al. // Ibid.— 1976.— 160, N 3.— P. 495—503.
 29. Фактор элонгации синтеза РНК из цитозоля гепатоцитов крыс через 1 ч после частичной гепатэктомии / В. П. Свердел, С. М. Желябовская, Л. М. Лебедева и др. // Докл. АН УССР.— 1983.— № 8.— С. 71—73.
 30. Baserga R., Sasaki T., Whitlock J. P., Jr. The prereplicative phase of isoproterenol-stimulated DNA synthesis // Biochemistry of cell division / Ed. R. Baserga.— Illinois: Springfield, 1969.— P. 77—90.
 31. Grady L. J., Campbell W. P., North A. B. Non repetitive DNA transcription in normal and regenerating rat liver // Nucl. Acids Res.— 1979.— 7, N 1.— P. 259—269.
 32. Grady L. J., Campbell W. P., North A. B. Sequence diversity of nuclear and polyosomal polyadenylated and non-polyadenylated RNA in normal and regenerating rat liver // Eur. J. Biochem.— 1981.— 115, N 2.— P. 241—245.
 33. Прима В. И., Лисица Э. Г., Платонов О. М. Особенности транскрипции ядерного генома на ранних стадиях регенерации печени. Экспрессия фракций ДНК с различной частотой повторения последовательностей // Биохимия.— 1982.— 47, № 1.— С. 145—152.
 34. Diversity of polyadenylated messenger RNA sequences in normal and 12 h regenerating liver / D. A. Colbert, M. V. Tedeschi, V. Atryzek, N. Fausto // Develop. Biol.— 1977.— 59, N 11.— P. 111—123.
 35. Krieg L. K., Alonso A., Voim M. Kinetic complexity of nuclear poly(A)-containing RNA in normal and regenerating rat liver // Eur. J. Biochem.— 1979.— 96, N 1.— P. 77—85.
 36. Greene P. F., Fausto N. Analysis of gene expression in regenerating rat liver by hybridization of nuclear and cytoplasmic RNA with DNA // Cancer Res.— 1977.— 37, N 1.— P. 118—127.
 37. Davidson E. H., Britten R. J. Regulation of gene expression: possible role of repetitive sequences // Science.— 1979.— 204, N 4397.— P. 1052—1059.
 38. Co-ordinated control of gene expression. Muscle-specific 7S RNA controls sequences homologous to 3'-untranslated regions of myosin genes and repetitive DNA / P. Khandekar, C. Saidapet, M. Kranskopf et al. // J. Mol. Biol.— 1984.— 180, N 3.— P. 417.
 39. Transcriptional and post-transcriptional control of specific messenger RNAs in adult and embryonic liver / D. J. Powell, J. M. Friedman, A. I. Oulette et al. // Ibid.— 179, N 1.— P. 21—35.
 40. Friedman J., Chung E. Gene expression during liver regeneration // Ibid.— P. 37—53.
 41. Makino R., Hayashi K., Sugimura T. *c-myc* transcript is induced in rat liver at a very early stage of regeneration or by cycloheximide treatment // Nature.— 1984.— 310, N 5979.— P. 697—698.
 42. Прима В. И., Оболенская М. Ю., Платонов О. М. Ранние изменения качественного состава РНК в клетках регенерирующей печени // Тез. IX Всесоюз. симпоз. «Структура и функции клеточного ядра».— Черноголовка, 1987.— С. 248.
 43. Proto-oncogene expression in regenerating liver is simulated in cultures of primary adult hepatocytes / W. Kruijer, H. Skelly, F. Botter et al. // J. Biol. Chem.— 1986.— 261, N 17.— P. 7929—7933.
 44. Expression of *c-fos*, *c-myc* and *hsp70* genes at early stages of the regenerating rat liver / E. Biesiada, J. Wisniewski, Z. Krawczyk, M. Chorazy // Bull. Polish Acad. Sci.— 1987.— 35, N 7—9.— P. 165—171.
 45. Denhardt D. T., Edwards D. R., Parfett C. L. J. Gene expression during the mammalian cell cycle // Biochim. et biophys. acta.— 1986.— 865, N 2.— P. 83—125.
 46. Induction of heat shock gene expression without heat shock by hepatocarcinogens and during hepatic regeneration in rat liver / B. I. Carr, T. H. Huang, L. H. Buzin, K. Nakura // Cancer Res.— 1986.— 46, N 10.— P. 5106—5111.
 47. Faliks D., Meyuhas O. Coordinate regulation of ribosomal protein mRNA level in regenerating rat liver. Study with the corresponding mouse cloned cDNAs // Nucl. Acids Res.— 1982.— 10, N 3.— P. 789—801.
 48. Льюин Б. Гены.— М.: Мир, 1987.— 544 с.
 49. Нейфах А. А., Ермолаев С. В., Клочко О. С. Проблема смены белков в развитии // Онтогенез.— 1986.— 17, № 4.— С. 434.

Ин-т молекуляр. биологии и генетики АН УССР, Киев

Получено 02.11.87