

УДК 577.38:575.162

КІНЕТИЧНА МОДЕЛЬ ЗМІН ГЕНЕТИЧНОГО КОНТРОЛЮ КЛІТИН У СТАНІ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ТА ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ**І.В. Стадник, Д.І. Санагурський***Львівський національний університет імені Івана Франка**вул. Грушевського, 4, м. Львів, 79005, Україна*

e-mail: irysjastadnyk@gmail.com

Надійшла до редакції 20 березня 2013 року

Прийнята 30 квітня 2013 року

Побудовано кінетичну модель змін генетичних систем клітини у стані проліферації та диференціації. Показано, що процеси проліферації та диференціації у клітинах регулюються на генному, хромосомному, мембранному та клітинному рівнях. Настання проліферації зумовлюється рядом генів, зокрема генами гістонів, генами транспорту та генами-стимуляторами проліферації. Активація цих генів опосередковується транскрипційними факторами, які утворюються клітиною внаслідок активації генів клітинного циклу, яка зумовлена рівнем деполаризації клітинної мембрани. Настання диференційної програми зумовлюється активацією структурних генів і синтезом ними структурних білків клітини. Активація цих генів, ймовірно, зумовлена гіперполяризацією клітинної мембрани. Побудована нами кінетична модель узагальнює і об'єднує зміни на всіх рівнях у клітинах, у стані проліферації та диференціації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: проліферація, диференціація, константа швидкості реакції, кінетична модель, генетичний контроль.

KINETIC MODEL OF CHANGES IN GENETIC CONTROL OF CELLS IN STATE OF PROLIFERATION AND DIFFERENTIATION**I.V. Stadnyk, D.I. Sanagursky***Ivan Franko National University of Lviv 4, Hrushevskiy St., Lviv 79005, Ukraine*

In this work it is built kinetic model of changes in genetic control of cells in state of proliferation and differentiation. It is shown that proliferation and differentiation in cells are controlled on gene, chromosomal, membrane and cellular levels. Onset of proliferation is determined by histone genes, transport genes and genes-stimulators of proliferation. Activation of these genes is mediated by transcriptional factors which are produced by cell after activation of cell cycle genes, which is conditioned by the level of depolarization of cell membrane. Onset of differentiation is determined by activation of structural genes and synthesis of structural cell proteins. Activation of these genes is conditioned by hyperpolarization of cell membrane. Our kinetic model assumes and integrates changes on all levels in cells in state of proliferation and differentiation.

KEY WORDS: proliferation, differentiation, reaction rate constant, kinetic model, genetic control.

КИНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ КЛЕТОК В СОСТОЯНИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ**И.В. Стадник, Д.И. Санагурський***Львовский национальный университет имени Ивана Франко ул. Грушевского, 4, г. Львов, 79005, Украина*

Построено кинетическую модель изменений генетических систем клеток в состоянии пролиферации и дифференциации. Показано, что процессы пролиферации и дифференциации в клетках регулируются на генном, хромосомном, мембранном и клеточном уровнях. Наступление пролиферации обуславливается рядом генов, в частности генами гистонов, генами транспорта и генами-стимуляторами пролиферации. Активация этих генов опосредуется транскрипционными факторами, которые синтезируются клеткой вследствие активации генов клеточного цикла, которая обусловлена уровнем деполаризации клеточной мембраны. Наступление дифференциации обуславливается активацией структурных генов и синтезом ими структурных белков клетки. Активация этих генов, вероятно, обусловлена гиперполяризацией клеточной мембраны. Построена нами кинетическая модель обобщает и объединяет изменения на всех уровнях в клетках, в состоянии пролиферации и дифференциации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролиферация, дифференциация, константа скорости реакции, кинетическая модель, генетический контроль

Всі клітини зазнають важливих перетворень, змінюючись з неспеціалізованих клітин, на специфічні типи клітин, що виконують свої функції 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 [2]. Зокрема були виявлені циклін-залежні кінази, необхідні для проліферації клітин, та інгібітори циклін-залежних кіназ, які пригнічують їхню дію, що призводить до настання диференціації [3]. Також були виявлені специфічні білкові комплекси, які зв'язуються з гістонами, і як наслідок, регулюють проліферацію на хромосомному рівні [4, 5]. Крім того, був виявлений ряд білків (білки проліферативного потенціалу P²Ps, білки морфогенезу кісток, фактор росту фібробластів, фактор росту гепатоцитів, білки у м'язових клітинах PAX7, MyoD), які є у різних типах клітин, лише у стані проліферації [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15], та білки (структурні білки м'язових клітин, Міогенін, Хордин – інгібітор білків морфогенезу кісток, білки матриксу остеобластів Osf 2, Omd, Ogn), притаманні клітинам лише у стані диференціації [16, 17, 18, 19, 20]. Тому контроль переходу клітини зі стану проліферації у стан диференціації здійснюється на генному, хромосомному та клітинному рівнях [1-20].

Нещодавно були проведені дослідження, які показують, що зміна трансмембранного потенціалу (ТМП) та проліферативні і диференційні процеси у клітині є взаємопов'язаними [21]. Зокрема було встановлено, що деполаризація клітинної мембрани може спричинювати проліферацію, в той час як гіперполяризація може призводити до настання диференціації [22]. Таким чином, контроль процесів проліферації та диференціації здійснюється ще й на мембранному рівні.

На сьогодні більшість досліджень в цій області спрямована на встановлення конкретних генів, білків, транскрипційних факторів, задіяних у контролі клітинної проліферації і диференціації, а також у переключенні між проліферацією та диференціацією. Зокрема, були виділені окремі набори генів, що приймають участь у проліферації та диференціації [23]. Виходячи з цього, до модуля проліферації можна віднести гени транскрипції, ядерного і внутрішньоклітинного транспорту, клітинного циклу і клітинної рухливості, гени стимулятори клітинної проліферації. До модуля диференціації можна віднести гени контролю клітинного циклу, репарації ДНК, поверхневих клітинних і стероїдних рецепторів, гени-супресори онкогенезу.

Проте ще не показана послідовність перетворень на генному, хромосомному, клітинному та мембранному рівнях, що призводить до настання проліферації та диференціації, а також умови переходу клітини зі стану проліферації у стан диференціації. Тому метою нашої роботи було побудувати кінетичну модель генетичного контролю клітин у стані проліферації та у стані диференціації та здійснити її математичний опис.

КІНЕТИЧНА МОДЕЛЬ

Опрацювавши літературні дані про роль генів та їхніх продуктів, задіяних у проліферації та диференціації клітин, а також, про вплив інших факторів, зокрема зміни трансмембранного потенціалу клітини на проліферацію та диференціацію, нами була побудована кінетична модель змін генетичних систем клітини у стані проліферації та диференціації.

Кінетична модель показує зміни на генному рівні, які відбуваються в клітині у стані проліферації, та зміни, що відбуваються з клітиною у стані диференціації.

Кінетична модель змін систем генетичного контролю клітин у стані проліферації зображена на рисунку 1.

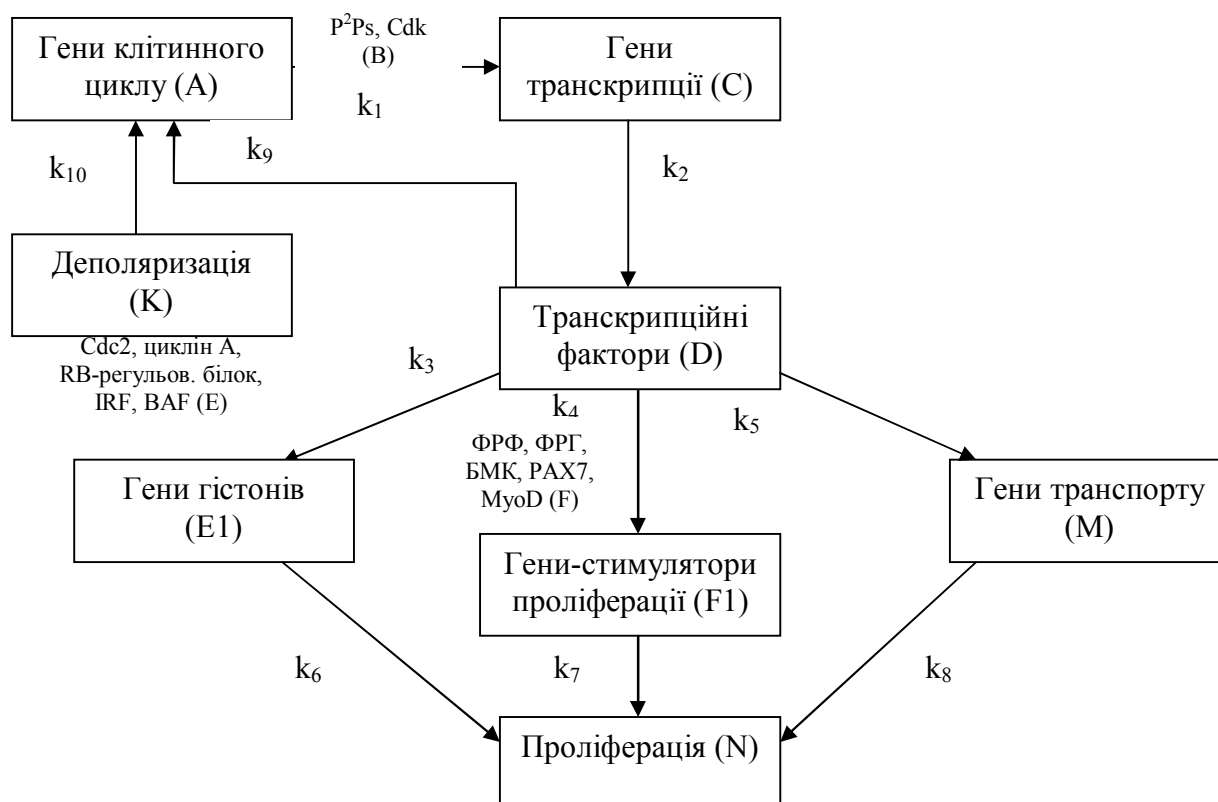


Рис. 1. Кінетична модель змін систем генетичного контролю клітин у стані проліферації.

На даній схемі відображено зміни, які відбуваються з генетичним апаратом клітини, коли вона вступає у фазу проліферації. Як відомо, клітинний цикл регулюється циклін-залежними кіназами, які в комплексі з цикліном спричиняють початок проліферації [3].

Як видно з рисунку 1, гени клітинного циклу опосередковано, через циклін-залежні кінази у комплексі з цикліном [3] та специфічні білки проліферативного потенціалу P^2Ps [10] 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. Транскрипційні фактори можуть також діяти за принципом негативного зворотного зв'язку, тобто здійснювати інгібіторний вплив на гени клітинного циклу, блокуючи своє подальше утворення.

Було виявлено 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 [5]. В іншому дослідженні був розглянутий білковий комплекс BAF, і те, як він контролює скручування ДНК довкола гістонового комплексу хромосом [4]. Оскільки BAF змінює структуру спіралі ДНК, то він контролює доступ транскрипційних факторів до цих генів. Тому цей фактор є необхідним для регуляції проходження проліферації. Отже, на основі цих досліджень і згідно рисунку 1, можна стверджувати, що транскрипційні фактори опосередковують активацію генів гістонів, що призводить до настання проліферації.

В іншому дослідженні [6] було виявлено, що фактор росту фібробластів (ФРФ) синергічно з фактором росту гепатоцитів (ФРГ), через активацію генів-стимуляторів

проліферації, стимулюють і контролюють проліферацію сателітних клітин [6]. Іншими авторами [11, 15, 17, 18, 19, 20] 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 [9] 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, Pax7 та MyoD) та білків (БМК) через вплив на гени-стимулятори проліферації теж призводять до її настання.

Також було встановлено [23], що транскрипційні фактори опосередковують активацію генів транспорту, які відіграють значущу роль у процесах проліферації.

Підсумовуючи ці дані і звертаючись до рисунку 1, 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 було встановлено, що величина трансмембранного потенціалу безпосередньо впливає на можливість входження клітини у стан проліферації чи диференціації [21, 22]. Проліферуючі клітини показують сильно деполяризований рівень мембранного потенціалу, а клітини у стані диференціації – сильно гіперполяризований рівень мембранного потенціалу. Можливим поясненням цього явища може бути те, що високо поляризований рівень ТМП блокує соматичні клітини в стані спокою, які перебувають у фазі G_1 клітинного циклу від входження в фазу S синтезу ДНК, і тим самим пригнічуючи мітоз [24]. Було висловлено [25] припущення, що можливо існує пороговий рівень ТМП, який слугує межею чи пусковим механізмом синтезу ДНК. Деполяризація спричинюється збільшенням проникності клітини для іонів Na^+ [26]. Таким чином деполяризація безпосередньо впливає на настання проліферації – деполяризований мембранний потенціал, впливаючи на гени клітинного циклу, запускає весь каскад перетворень, зображених на рисунку 1.

Ми здійснили математичний опис даної моделі, де за рахунок системи диференціальних рівнянь описали зміну кожного параметра в часі:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dA}{dt} = -k_1A - k_9D + k_{10}K \\ \frac{dB}{dt} = -k_1B \\ \frac{dC}{dt} = k_1(A)(B) - k_2C \\ \frac{dD}{dt} = k_2C - k_3D - k_4D - k_5D \\ \frac{dE}{dt} = k_3D - k_6(E E_1) \\ \frac{dE_1}{dt} = -k_6E_1 \\ \frac{dF}{dt} = k_4D - k_7(F F_1) \\ \frac{dF_1}{dt} = -k_7F_1 \\ \frac{dM}{dt} = k_5D - k_8M \\ \frac{dN}{dt} = k_6(E E_1) + k_7(F F_1) + k_8M \\ \frac{dK}{dt} = -k_{10}K \end{array} \right.$$

де $\frac{dA}{dt}$ – зміна експресії генів клітинного циклу в часі, $\frac{dB}{dt}$ – зміна концентрації та активності циклін-залежних кіназ в часі, $\frac{dC}{dt}$ – зміна експресії генів транскрипції в часі, $\frac{dD}{dt}$ – зміна в часі концентрації транскрипційних факторів, $\frac{dE}{dt}$ – зміна в часі концентрації комплексу cdc2, цикліну A, RB–регульованого білка, IRF та BAF, $\frac{dE_1}{dt}$ – зміна експресії генів гістонів в часі, $\frac{dF}{dt}$ – зміна в часі концентрації та активності ФРФ, ФРГ, БМК, PAX7 та MyoD, $\frac{dF_1}{dt}$ – зміна експресії генів-стимуляторів проліферації в часі, $\frac{dM}{dt}$ – зміна в часі експресії генів транспорту, $\frac{dN}{dt}$ – зміна в часі проліферації та $\frac{dK}{dt}$ – зміна в часі рівня поляризації клітинної мембрани; $k_1 - k_{11}$ – константи швидкостей реакцій.

Кінетична модель змін систем генетичного контролю клітин у стані диференціації зображена на рисунку 2.

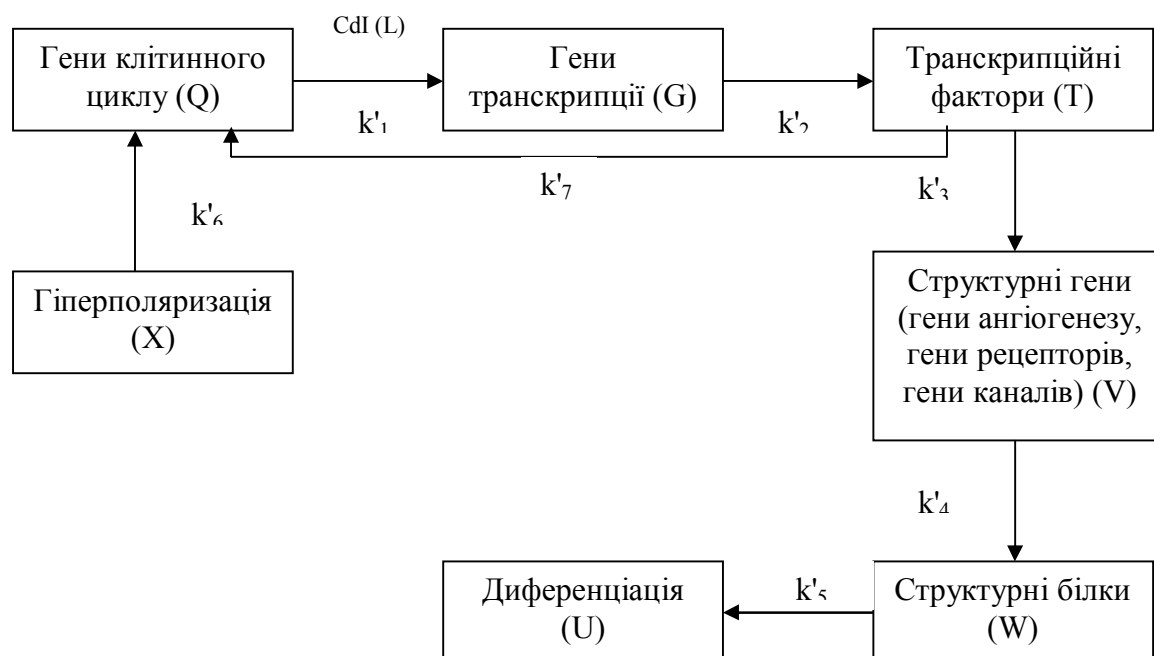


Рис.2. Кінетична модель змін систем генетичного контролю клітин у стані диференціації.

На даній схемі зображено зміни, які відбуваються з клітиною, яка входить у фазу диференціації. Як видно з рисунку 2, гени клітинного циклу взаємодіють з інгібіторами циклін-залежних кіназ, тим самим блокуючи прогресію клітинного циклу, і сприяють настанню диференційних процесів. Так у дослідженні [3] було встановлено, що активність Cdk-циклінових комплексів може інгібуватися шляхом зв'язування Cdk інгібіторів (CKI), які інгібують всі Cdk-циклінові комплекси G_1 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 [9], 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 (рис. 2), зокрема генів ангіогенезу, генів рецепторів та генів каналів, як було виявлено [23]. Продуктами експресії структурних генів є структурні білки. Так дослідниками [7] було встановлено підвищення експресії інгібіторів БМК (які, як уже зазначалося є регуляторними факторами, які сприяють проліферації клітин) 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. Авторами [23] було встановлено, що диференціація також може індукуватися цАМФ і ретиноїдною кислотою. Транскрипційні фактори, як і під час проліферації, можуть виступати у якості негативних регуляторів своєї ж активності. Вони можуть зв'язуватися з генами клітинного циклу та інгібувати їхню активність, тим самим блокуючи своє утворення.

Як було вже згадано вище, клітини у стані диференціації мають сильно гіперполяризований мембранний потенціал [21, 22]. Гіперполяризація може спричинюватися збільшенням проникності клітинної мембрани для іонів K^+ . Отже, гіперполяризація спричиняє блокування клітинного циклу і настання диференційної програми.

Таким чином, на рисунку 2 зображений каскад перетворень, що відбувається під час переходу клітини зі стану проліферації у стан диференціації.

Був проведений математичний опис також і кінетичної моделі клітин у стані диференціації. Відповідно, нижче подана система диференціальних рівнянь, яка описує дану модель:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dQ}{dt} = -k'_1 Q + k'_6 X - k'_7 T \\ \frac{dL}{dt} = -k'_1 L \\ \frac{dG}{dt} = k'_1 (QL) - k'_2 G \\ \frac{dT}{dt} = k'_2 G - k'_3 T - k'_7 T \\ \frac{dV}{dt} = k'_3 T - k'_4 V \\ \frac{dW}{dt} = k'_4 V - k'_5 W \\ \frac{dU}{dt} = k'_5 W \\ \frac{dX}{dt} = -k'_6 X \end{array} \right.$$

де $\frac{dQ}{dt}$ – зміна експресії генів клітинного циклу в часі, $\frac{dL}{dt}$ – зміна в часі концентрації та активності інгібіторів циклін залежних кіназ, $\frac{dG}{dt}$ – зміна в часі експресії генів транскрипції, $\frac{dT}{dt}$ – зміна концентрації транскрипційних факторів у часі, $\frac{dV}{dt}$ – зміна експресії структурних генів в часі, $\frac{dW}{dt}$ – зміна в часі концентрації структурних білків, $\frac{dU}{dt}$ – зміна в часі диференціації, $\frac{dX}{dt}$ – зміна рівня поляризації клітинної мембрани в часі, $k'_1 - k'_{11}$ – константи швидкостей реакцій.

ВИСНОВКИ

Генетичний контроль проліферації та диференціації клітин є складним процесом, в якому задіяні низка генів, білків, в тому числі і транскрипційних факторів. Цей контроль здійснюється на генному, хромосомному, мембранному і клітинному рівнях: на генному рівні контроль здійснюється за участі циклін-залежних кіназ та інгібіторів циклін-залежних кіназ; на хромосомному рівні – за участі специфічних білкових комплексів, які зв'язуються з гістонами; на клітинному рівні – за участі ряду білків, притаманних клітині лише у стані проліферації або у стані диференціації та на мембранному рівні контроль проліферації та диференціації здійснюється за рахунок зміни трансмембранного потенціалу клітини у сторону зміни рівня деполяризації чи гіперполяризації клітинної мембрани.

На основі всіх відомих літературних даних про участь генів та білків у контролі клітин у стані проліферації та диференціації, нами була побудована кінетична модель змін систем генетичного контролю клітин у стані проліферації та диференціації, яка відображає зміни в експресії генетичного апарату клітини, яка знаходиться у стані проліферації, та під час настання диференційної програми, а також був здійснений її математичний опис.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Coila B. Cell differentiation and proliferation biology / B. Coila // *Biology*. – 2009. – V. 32. – P. 241–250.
2. Ravasi T. The transcriptional network that controls growth arrest and differentiation in a human myeloid leukemia cell line / T. Ravasi // *Nature Genetics*. – 2009. – V. 41. – P. 553–562.
3. Zavitz K. Controlling cell proliferation in differentiating tissues: genetic analysis of negative regulators of G1-S-phase progression / K. Zavitz, L. Zipursky // *Current opinion in cell biology*. – 1997. – V. 9. – P. 773–781.
4. 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. – V. 106(13). – P.5181–5186.
5. 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. – V. 3. – P. 84–90.
6. Allen R. E. Hepatocyte growth factor activates quiescent skeletal muscle satellite cells in vitro / R. E. Allen, S. M. Sheehan, R. G. Taylor // *Journal of Cellular Physiology*. – 1995. – V. 165(2). – P. 307–312.
7. Floss T. A role for FGF-6 in skeletal muscle regeneration / T. Floss, H. H. Arnold, T. Braun // *Genes Dev*. – 1997. – V. 11(16). – P. 2040–2051.
8. Kastner S. Gene Expression Patterns of the Fibroblast Growth Factors and Their Receptors During Myogenesis of Rat Satellite Cells / S. Kastner, M. C. Elias, A. J. Rivera // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 2000. – V. 48(8). – P. 1079–1096.
9. 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. – V. 73. – P. 114–125.
10. 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. – V. 109(5). – P. 1937–1946.
11. Seale P. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells / P. Seale, L. A. Sabourin, A. Girgis-Gabardo // *Cell*. – 2000. – V. 102(6). – P. 777–786.
12. Sheehan S. M. Skeletal muscle satellite cell proliferation in response to members of the fibroblast growth factor family and hepatocyte growth factor / S. M. Sheehan, R. E. Allen // *J Cell Physiol*. – 1999. – V. 181(3). – P. 499–506.
13. Tatsumi R. HGF/SF Is Present in Normal Adult Skeletal Muscle and Is Capable of Activating Satellite Cells / R. Tatsumi, J. E. Anderson, C. J. Nevoret // *Developmental Biology*. – 1998. – V. 194(1). – P. 114–128.
14. Tatsumi R. Release of Hepatocyte Growth Factor from Mechanically Stretched Skeletal Muscle Satellite Cells and Role of pH and Nitric Oxide / R. Tatsumi, A. Hattori, Y. Ikeuchi // *Molecular Biology of the Cell*. – 2002. – V. 13(8). – P. 2909–2918.

15. Yablonka-Reuveni Z. Fibroblast Growth Factor Promotes Recruitment of Skeletal Muscle Satellite Cells in Young and Old Rats / Z. Yablonka-Reuveni, R. Seger, A. J. Rivera // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 1999. – V. 47(1). – P. 23–42.
16. Canalis E. Bone Morphogenetic Proteins, Their Antagonists, and the Skeleton / E. Canalis, A. N. Economides, E. Gazzero // *Endocr. Rev.* – 2003. – V. 24(2). – P. 218–235.
17. Füchtbauer E. M. MyoD and myogenin are coexpressed in regenerating skeletal muscle of the mouse / E. M. Füchtbauer, H. Westphal // *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. – 1992. – V. 193(1). – P. 34–39.
18. Grounds M. D. Identification of skeletal muscle precursor cells in vivo by use of MyoD1 and myogenin probes / M. D. Grounds, K. L. Garrett, M.C. Lai // *Cell and Tissue Research*. – 1992. – V. 267(1). – P. 99–104.
19. Yablonka-Reuveni Z. Temporal expression of regulatory and structural muscle proteins during myogenesis of satellite cells on isolated adult rat fibers / Z. Yablonka-Reuveni, A. J. Rivera // *Developmental Biology*. – 1994. – V. 164(2). – P. 588–603.
20. Zammit P. S. Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal / P. S. Zammit, J. P. Golding, Y. Nagata // *The Journal of Cell Biology*. – 2004. – V. 166(3). – P. 347–357.
21. Sundelacruz S. Role of Membrane Potential in Regulation of Cell Proliferation and Differentiation / S. Sundelacruz, M. Levin, D. Kaplan // *Stem Cell Rev and Rep.* – 2009. – V. 5. – P. 231–246.
22. Sundelacruz S. Membrane Potential Controls Adipogenic and Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells / S. Sundelacruz, M. Levin, D. Kaplan // *PLoS ONE*. – 2008. – V. 3(11). – P. 325–342.
23. Kai X. Identification of proliferation/differentiation switch in the cellular network of multicellular organisms / X. Kai, D. Dong, Z. Shanshan // *Plos Computational Biology*. – 2006. – V. 4. – P. 124–148.
24. Cone C. D. Unified theory on the basic mechanism of normal mitotic control and oncogenesis / C. D. Cone // *Journal of Theoretical Biology*. – 1971. – V. 30. – P. 151–181.
25. Binggeli R. Membrane potentials and sodium channels: Hypotheses for growth regulation and cancer formation based on changes in sodium channels and gap junctions / R. Binggeli, R. C. Weinstein // *Journal of Theoretical Biology*. – 1986. – V. 123. – P. 377–401.
26. Putney L. K. Na-H Exchange-dependent Increase in Intracellular pH Times G2/M Entry and Transition / L. K. Putney // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – V. 278. – P. 44645–44649.