Вавиловский журнал генетики и селекции
Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2024;28(8):904-917

DOI 10.18699/vjgb-24-98

Реконструкция и компьютерный анализ генной сети, отражающей роль микроРНК в регуляции ответа пшеницы на засуху

М.А. Клещев [1, 4], А.В. Мальцева [1, 3, 4], Е.А. Антропова [1, 4], П.С. Деменков [1, 2, 3, 4], Т.В. Иванисенко [1, 2, 3, 4], Ю.Л. Орлов [5, 6], Х. Чао [7], М. Чэнь [7], Н.А. Колчанов [1, 2, 3], В.А. Иванисенко [1, 2, 3, 4] ✉

[1] Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
[2] Курчатовский геномный центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия
[3] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия
[4] Исследовательский центр в сфере искусственного интеллекта Новосибирского национального исследовательского государственного университета, Новосибирск, Россия
[5] Аграрно-технологический институт Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия
[6] Центр цифровой медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[7] Отдел биоинформатики, Колледж естественных наук, Чжэцзянский университет, Ханчжоу, Китай

✉ salix@bionet.nsc.ru

Аннотация. Недостаток влаги – критический фактор, ограничивающий продуктивность мягкой пшеницы (*Triticum aestivum* L.), одной из ключевых сельскохозяйственных культур. Адаптация пшеницы к водному дефициту обеспечивается комплексными молекулярно-генетическими механизмами, включающими согласованную работу множества генов, регулируемых транскрипционными факторами и сигнальными некодирующими РНК, в частности микроРНК. микроРНК – опосредованная регуляция экспрессии генов – рассматривается как один из основных механизмов устойчивости растений к абиотическим стрессам. Изучение этих сложных молекулярно-генетических механизмов требует применения методов компьютерной системной биологии. Цель данной работы – реконструкция и компьютерный анализ генной сети, связанной с микроРНК-регуляцией адаптации мягкой пшеницы к условиям недостаточного увлажнения. Для достижения этой цели использованы программно-информационная система ANDSystem и специализированная база знаний Smart crop, адаптированная для области генетики и селекции пшеницы. Нами была реконструирована генная сеть ответа пшеницы на водный дефицит, включающая 144 гена, 1017 белков и 21 микроРНК пшеницы. Анализ сети выявил, что микроРНК преимущественно регулируют гены, контролирующие процессы морфогенеза побегов и корней растений, что играет важную роль в морфологических адаптациях к засухе. Ключевыми компонентами генной сети, регулируемыми микроРНК, оказались транскрипционные факторы семейств MYB и WRKY, а также белок теплового шока HSP90 и белок RPM1. Эти белки связаны с сигнальными путями фитогормонов и кальций-зависимыми протеинкиназами, играющими существенную роль в адаптации растений к водному дефициту. Было идентифицировано несколько микроРНК (*MIR7757*, *MIR9653a*, *MIR9671*, *MIR9672b*), ранее не обсуждавшихся в контексте адаптации пшеницы к засухе, которые являются кандидатами для дальнейших экспериментальных исследований, направленных на усиление устойчивости пшеницы к недостатку влаги. Полученные результаты могут быть полезными для создания новых сортов пшеницы с повышенной устойчивостью к водному дефициту, что имеет существенное значение для сельского хозяйства в условиях изменения климата.

Ключевые слова: микроРНК; мягкая пшеница; дефицит влаги; гены; генетическая регуляция; ассоциативные генные сети; биоинформатика растений; база знаний Smart crop; программно-информационная система ANDSystem.

Для цитирования: Клещев М.А., Мальцева А.В., Антропова Е.А., Деменков П.С., Иванисенко Т.В., Орлов Ю.Л., Чао Х., Чэнь М., Колчанов Н.А., Иванисенко В.А. Реконструкция и компьютерный анализ генной сети, отражающей роль микроРНК в регуляции ответа пшеницы на засуху. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(8):904-917. DOI 10.18699/vjgb-24-98

Финансирование. Работа МАК, АВМ, ЕАА, ПСД, ТВИ, ЮЛО, НАК и ВАИ поддержана российско-китайским грантом Российского научного фонда № 23-44-00030. Работа HCh и MCh поддержана Национальным фондом естественных наук Китая (№ 32261133526).

Reconstruction and computational analysis of the microRNA regulation gene network in wheat drought response mechanisms

M.A. Kleshchev [1, 4], A.V. Maltseva [1, 3, 4], E.A. Antropova [1, 4], P.S. Demenkov [1, 2, 3, 4], T.V. Ivanisenko [1, 2, 3, 4], Y.L. Orlov [5, 6], H. Chao [7], M. Chen [7], N.A. Kolchanov [1, 2, 3], V.A. Ivanisenko [1, 2, 3, 4] ✉

© Клещев М.А., Мальцева А.В., Антропова Е.А., Деменков П.С., Иванисенко Т.В., Орлов Ю.Л., Чао Х., Чэнь М., Колчанов Н.А., Иванисенко В.А., 2024
Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

[1] Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
[2] Kurchatov Genomic Center of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia
[3] Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
[4] Research Center in the Field of Artificial Intelligence of Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
[5] Agrarian and Technological Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia
[6] Digital Health Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
[7] Department of Bioinformatics, College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou, China
salix@bionet.nsc.ru

Abstract. Drought is a critical factor limiting the productivity of bread wheat (*Triticum aestivum* L.), one of the key agricultural crops. Wheat adaptation to water deficit is ensured by complex molecular genetic mechanisms, including the coordinated work of multiple genes regulated by transcription factors and signaling non-coding RNAs, particularly microRNAs (miRNAs). miRNA-mediated regulation of gene expression is considered one of the main mechanisms of plant resistance to abiotic stresses. Studying these mechanisms necessitates computational systems biology methods. This work aims to reconstruct and analyze the gene network associated with miRNA regulation of wheat adaptation to drought. Using the ANDSystem software and the specialized Smart crop knowledge base adapted for wheat genetics and breeding, we reconstructed a wheat gene network responding to water deficit, comprising 144 genes, 1017 proteins, and 21 wheat miRNAs. Analysis revealed that miRNAs primarily regulate genes controlling the morphogenesis of shoots and roots, crucial for morphological adaptation to drought. The key network components regulated by miRNAs are the MYBa and WRKY41 family transcription factors, heat-shock protein HSP90, and the RPM1 protein. These proteins are associated with phytohormone signaling pathways and calcium-dependent protein kinases significant in plant water deficit adaptation. Several miRNAs (*MIR7757*, *MIR9653a*, *MIR9671* and *MIR9672b*) were identified that had not been previously discussed in wheat drought adaptation. These miRNAs regulate many network nodes and are promising candidates for experimental studies to enhance wheat resistance to water deficiency. The results obtained can find application in breeding for the development of new wheat varieties with increased resistance to water deficit, which is of substantial importance for agriculture in the context of climate change.

Key words: microRNA; bread wheat; drought; genes; genetic regulation; associative gene networks; plant bioinformatics; Smart crop knowledge base; ANDSystem computer tool.

For citation: Kleshchev M.A., Maltseva A.V., Antropova E.A., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Orlov Y.L., Chao H., Chen M., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A. Reconstruction and computational analysis of the microRNA regulation gene network in wheat drought response mechanisms. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(8):904-917. DOI 10.18699/vjgb-24-98

Введение

Продуктивность мягкой пшеницы (*Triticum aestivum* L.) – важнейшей сельскохозяйственной культуры – зависит от многих экологических факторов, включая обеспечение микроэлементами, температуру, увлажнение, засоленность почвы. При этом недостаток влаги является важнейшим фактором, ограничивающим продуктивность пшеницы (Пакуль и др., 2018; Jeyasri et al., 2021). Следовательно, изучение физиологических и молекулярно-генетических механизмов адаптации пшеницы к недостатку влаги – актуальная задача, решение которой необходимо для создания новых сортов, устойчивых к засухе (Langridge, Reynolds, 2021), а также совершенствования агротехнологий.

Устойчивость растений к условиям недостаточного увлажнения обеспечивается рядом физиологических и морфологических адаптаций, которые включают в себя усиление апикального роста и ингибирование латерального роста корня, опадение листьев, изменение скорости развития, поддержание осмотического давления тканей, снижение транспирации за счет изменения функционирования устьичного аппарата, активацию антиоксидантной защиты клеток. Функционирование данных физиологических механизмов обеспечивается координированной работой целого ряда генов. Показано, что недостаток влаги вызывает изменения в экспрессии генов, активируемых абсцизовой кислотой, генов, кодирующих глутатион-S-трансферазу (GST), семейство белков дегидринов (Ferdous et al., 2015).

Восприятие сигнала рецепторами на клеточной стенке и клеточной мембране приводит к активации внутриклеточных сигнальных каскадов, главным образом из-за увеличения уровня активных форм кислорода (АФК) и изменения уровня ионов кальция. Кроме того, важными посредниками, координирующими запуск сигнальных каскадов, являются фитогормоны, такие как абсцизовая кислота (ABA), жасмоновая кислота (JA), салициловая кислота (SA) и этилен (ET). Сигнальные каскады, активирующиеся в ответ на стресс, включают в себя, в частности, сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и кальций-зависимой протеинкиназы (CDPK). Киназы и фосфатазы активируют или подавляют ряд транскрипционных факторов, которые, в свою очередь, регулируют активность генов, контролирующих адаптацию к неблагоприятным условиям (Baillo et al., 2019).

В настоящее время известно пять семейств генов, кодирующих транскрипционные факторы, регулирующие процессы адаптации к недостатку влаги: bZIP (главным образом AREB/ABF), DREB (AP2/EREBP), MYB/MYC, NAC и WRKY (Gahlaut et al., 2016). Анализ литературы показывает, что модификация данных транскрипционных факторов методами генной инженерии может усиливать устойчивость растений к неблагоприятным факторам окружающей среды. Например, трансгенные растения пшеницы, содержащие ген *DREB1A* арабидопсиса (*Arabidopsis thaliana*), показали повышенную устойчивость к засухе и солевому стрессу без снижения урожайности

(Pellegrineschi et al., 2004). C.F. Niu с коллегами (2012) получили трансгенные растения пшеницы с повышенной экспрессией генов *TaWRKY2* и *TaWRKY19*. Эти растения демонстрировали улучшенную устойчивость к засухе и оксидативному стрессу.

Помимо транскрипционных факторов, экспрессия генов может регулироваться и сигнальными некодирующими молекулами РНК. Они включают кольцевые молекулы РНК (circRNAs), а также линейные длинные (lncRNAs) РНК (lncRNAs) и микроРНК (Li N. et al., 2022). Данные сигнальные молекулы могут регулировать экспрессию любых генов, вовлеченных в реакцию на стресс, включая транскрипционные факторы, причем экспрессия генов, кодирующих сигнальные РНК, также может изменяться в ответ на стресс, предоставляя дополнительный уровень регуляции.

МикроРНК – одноцепочечные некодирующие молекулы РНК длиной 20–25 нуклеотидов, которые у растений регулируют активность генов, связываясь с матричной РНК гена мишени, что приводит к ее деградации и ингибированию трансляции (Ma, Hu, 2023). Выявлено, что экспрессия микроРНК изменяется у растений в ответ на недостаток влаги, это показано для многих видов растений, включая пшеницу. У видов семейства Triticeae в условиях засухи изменялась экспрессия генов микроРНК *miR159*, *miR1137*, *miR1318*, *miR168* и других, при этом направленность изменений в экспрессии зависела от ткани, стадии развития растения, продолжительности и интенсивности воздействия (Alptekin et al., 2017). В ответ на недостаток влаги в тканях корня пшеницы происходило изменение экспрессии микроРНК *miR1119*, ее мишени – транскрипционного фактора *MYC2*, а также изменение экспрессии целого ряда генов, регулирующих ответ на стресс, повышение содержания абсцизовой кислоты и активности антиоксидантной системы клеток (Shamloo-Dashtpagerdi et al., 2023).

Таким образом, воздействие микроРНК на транскрипционные факторы может приводить к изменению активности целого набора генов. Поэтому микроРНК можно рассматривать как мастер-регуляторы генных сетей, которые формируют вместе с транскрипционными факторами и их генами-мишенями регуляторные модули, в том числе и обеспечивающие адаптацию растений к абиотическому стрессу (Zhang et al., 2022), рост и развитие растений (Liebsch, Palatnik, 2020). Следовательно, воздействие на микроРНК и активность их регуляторных модулей может стать инструментом для генетического манипулирования сельскохозяйственными культурами с целью достижения оптимальных параметров роста и развития (Wang H., Wang H., 2015).

Особое значение в области маркер-ориентированной селекции имеют биоинформатические методы интеграции и анализа больших омиксных данных, включая методы реконструкции генных сетей (Chao et al., 2023). Биоинформатический анализ генных сетей может помочь идентифицировать регуляторные модули, участвующие в обеспечении адаптации растений к неблагоприятным факторам внешней среды, и понять ее молекулярные механизмы.

Ранее была разработана программно-информационная система ANDSystem, предназначенная для реконструкции генных сетей на основе информации, полученной из фактографических баз данных и собранной с помощью автоматического анализа текстов научных публикаций (Ivanisenko V.A. et al., 2015, 2019; Ivanisenko T.V. et al., 2020, 2022). ANDSystem применялась для решения задач в различных областях биологии и биомедицины, включая исследование молекулярно-генетических механизмов развития астмы (Bragina et al., 2014; Saik et al., 2018; Zolotareva et al., 2019), лимфедемы (Saik et al., 2019), туберкулеза (Bragina et al., 2016), гепатита С (Saik et al., 2016), коронавирусной инфекции (Ivanisenko V.A. et al., 2022), болезни Хантингтона (Bragina et al., 2023), глиомы (Rogachev et al., 2021), пост-оперативного делирия (Иванисенко В.А. и др., 2023), гепатоцеллюлярной карциномы (Antropova et al., 2023), исследования протеомного профиля космонавтов (Larina et al., 2015; Pastushkova et al., 2019).

В области биологии растений с использованием ANDSystem проведены реконструкция и анализ регуляторной генной сети функционирования клеточной стенки листьев *A. thaliana* L. при ответе на недостаточное увлажнение (Volyanskaya et al., 2023). На основе ANDSystem создана база знаний SOLANUM TUBEROSUM, содержащая информацию о генетической регуляции метаболических путей картофеля (Иванисенко Т.В. и др., 2018), и проведена приоритизация генов картофеля, вовлеченных в формирование агрономически ценных признаков растений (Деменков и др., 2019). Следует также отметить, что программно-информационная система ANDSystem ранее применялась для реконструкции генных сетей, описывающих микроРНК-регуляцию внешнего пути апопотоза (Khlebodarova et al., 2023).

Цель настоящей работы – провести реконструкцию и анализ генной сети, обеспечивающей регуляцию адаптации пшеницы к условиям недостаточного увлажнения с помощью микроРНК.

Материалы и методы

Поиск информации о генах ответа на засуху. Информация о генах мягкой пшеницы, связь которых с адаптацией растений к условиям засухи экспериментально доказана, извлекалась из полнотекстовых экспериментальных и обзорных статей, индексированных в PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) по состоянию на сентябрь 2024 г. Поиск производили по ключевым словам “wheat”, “Triticum aestivum”, “drought”, “drought tolerance”, “gene”, “genetic”, “regulation” и их комбинациям.

Кроме того, информация о генах, связанных с ответом на водный дефицит, извлекалась из базы данных генных онтологий AmiGO для термина “response to water deprivation” (идентификатор термина GO:0009414). Дополнительно в список генов ответа на засуху были включены гены, ассоциированные с термином “response to water deficiency” в программно-информационной системе ANDSystem. В результате был сформирован список генов, для которых показано их участие в адаптации пшеницы к водному дефициту. Этот список использовался в качестве входных данных для реконструкции генных сетей.

База знаний Smart crop. В данной работе использована база знаний Smart crop, которая является специализированной версией программно-информационной системы ANDSystem, ориентированной на область генетики и селекции риса и пшеницы. Настройке на предметную область подверглись три ключевых модуля ANDSystem:

Модуль предметно-ориентированной онтологии. Этот модуль содержит расширенные словари, охватывающие различные объекты исследования, такие как гены, белки, метаболиты, некодирующие РНК/микроРНК, биологические процессы, генетические биомаркеры, QTL-полиморфизмы, сорта растений, селекционно значимые качества, фенотипические признаки, болезни, патогены, вредители, маркеры резистентности к средствам защиты растений, молекулярные мишени для химических средств защиты растений, биотические и абиотические факторы, средства защиты растений (гербициды) и другие. Для формирования словарей использованы различные базы данных и онтологии, включая NCBI Gene, ChEBI, MirBase, Gene Ontology, Wheat Ontology, Rice Ontology, Wheat Trait and Phenotype Ontology, The International Herbicide-Resistant Weed Database и другие. Словари дополнены синонимами и вариантами написания имен для повышения эффективности распознавания объектов в текстах.

Модуль экстракции информации из фактографических баз данных. Этот модуль осуществляет автоматизированное извлечение данных из различных источников, включая реляционные базы данных (например, ChEBI), онтологии в форматах OBO и OWL (с использованием инструмента ROBOT), текстовые файлы в табличных форматах (CSV, TSV) и форматы PSI-MI XML 2.5. Созданы специализированные программы-экстракторы для обработки информации из таких баз данных, как NCBI Gene, ToppGene, GrainGenes, IntAc и других.

Модуль text mining с использованием семантико-лингвистических шаблонов. Этот модуль предназначен для извлечения знаний из текстовых источников (научные статьи, патенты) с помощью семантико-лингвистических шаблонов.

Разработка новых и адаптация существующих в системе ANDSystem шаблонов позволили эффективно идентифицировать и извлекать разнообразные типы взаимодействий между объектами. Шаблоны охватывают такие типы взаимодействий, как ассоциации, регуляция экспрессии и активности генов и белков, физические взаимодействия, каталитические реакции, участие в биологических процессах, маркерные связи и другие. Всего было разработано и использовано более 2000 шаблонов, что значительно повысило точность и полноту извлечения информации.

Настройка ANDSystem на область селекции и генетики риса и пшеницы позволила интегрировать данные из разнообразных источников и обеспечить эффективное извлечение и анализ знаний, необходимых для исследований в данной предметной области.

Реконструкция и анализ генных сетей. Реконструкцию и анализ генных сетей производили с помощью Мастера запросов программного модуля ANDVisio (Demenkov et al., 2012), представляющего собой пользовательский интерфейс в системах ANDSystem и Smart crop.

Важные для функционирования реконструированной генной сети белки и гены определяли с использованием показателя “Network Connectivity”, который характеризует число связей данного узла сети с другими ее узлами. Далее гены и белки ранжировались по этому показателю для поиска наиболее значимых узлов в сети. Функциональная аннотация набора генов (анализ перепредставленности терминов генной онтологии и путей KEGG), представленных в сети, была проведена с использованием интернет-ресурса Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID версия 2021; https://david.ncifcrf.gov/) с настройками по умолчанию (показателем статистической значимости считался p-value < 0.05 с поправкой Бонферрони).

Результаты и обсуждение

В результате анализа опубликованной литературы (Nagy et al., 2013; Gupta et al., 2014; Liu et al., 2015; Gahlaut et al., 2016; Shojaee et al., 2022) выявлено 130 генов, участвующих в адаптации пшеницы к недостатку влаги. Кроме того, 15 генов были ассоциированы с термином генной онтологии “response to water deprivation” (идентификатор термина GO:0009414). Дополнительно с использованием базы знаний Smart crop программно-информационной системы ANDSystem было обнаружено 59 генов, участвующих в адаптации пшеницы к недостатку влаги. Результирующий список 204 генов, для которых показано их участие в адаптации пшеницы к недостатку увлажнения (гены ответа на засуху), приведен в Приложении 1[1]. Используя список этих генов в качестве входных данных, мы реконструировали ассоциативную генную сеть, куда были добавлены микроРНК, которые, по данным базы знаний Smart crop, напрямую регулируют хотя бы один из компонентов сети. Эта ассоциативная сеть (рис. 1) включала в себя 75 генов, 98 белков и 14 микроРНК пшеницы, а также 695 взаимодействий между компонентами сети. Из них соответствовали типам связей: 594 связи – «ассоциация», 39 – «регуляция экспрессии», 21 – «взаимодействие», 18 – «экспрессия», 12 – «регуляция активности», 7 – «катализ», 2 – «усиление экспрессии», по 1 связи относились к типам «подавление экспрессии» и «коэкспрессия». Список микроРНК и их генов мишеней, входящих в сеть ответа на засуху, установленных по данным Smart crop, приведен в табл. 1.

Мишенями этих микроРНК являются главным образом гены, кодирующие транскрипционные факторы семейств GAMYB (*MybA*, *Ta-GAMyb*, *MYB3R1*), WRKY (*WRKY41*), фактор ответа на ауксин (*ARF22*, *LOC123121554*, *LOC123181091*), MADS-box транскрипционный фактор (*WM30*), транскрипционный фактор семейства SQUAMOSA (*LOC123151797*, *LOC123159884*, *SBP16*).

Транскрипционные факторы GAMYB, имеющие высококонсервативные сайты связывания с *MIR159a* (Millar et al., 2019), участвуют в активации экспрессии гена гидролазы в алейроновом слое семян, опосредованной гиббереллином (Woodger et al., 2003). В вегетативных

[1] Приложения 1–4 см. по адресу:
https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2024-28/appx32.xlsx

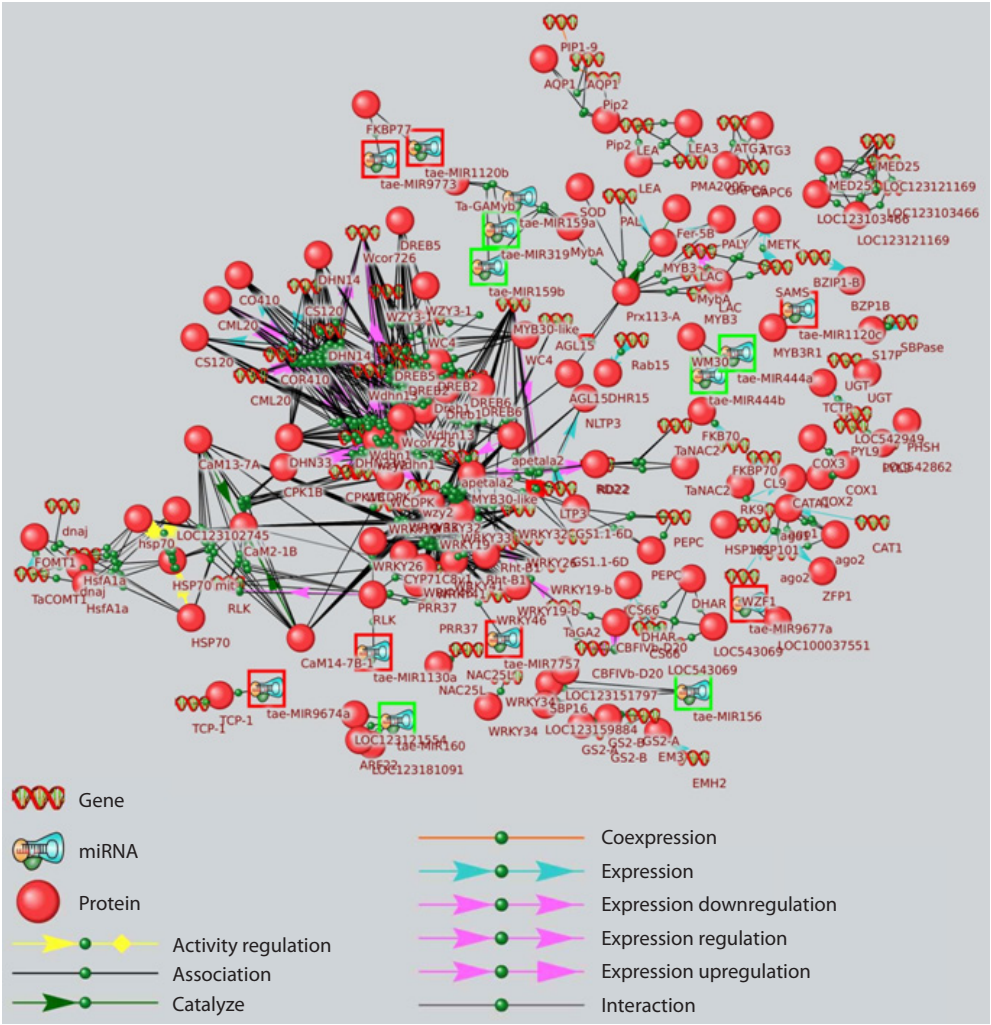

Рис. 1. Ассоциативная сеть генов и белков, для которых экспериментально доказано их участие в адаптации пшеницы к дефициту влаги, дополненная микроРНК, регулирующими их напрямую.

Зелеными рамками обозначены микроРНК, для которых имеются данные об их связи с засухой, красными рамками – микроРНК, для которых таких данных нет.

Таблица 1. Список микроРНК пшеницы, напрямую регулирующих гены ответа на засуху

микроРНК	Ген-мишень	Литературный источник
MIR160	*ARF22, LOC123121554, LOC123181091*	Kumar et al., 2015
MIR319	*MybA, Ta-GAMyb*	Li Y.-F. et al., 2013
MIR159a	*MybA, Ta-GAMyb*	Liu et al., 2015
MIR159b	*MybA, Ta-GAMyb*	Liu et al., 2015
MIR1120b	*FKBP77*	–
MIR1120c	*MYB3R1*	–
MIR1130a	*RLK*	–
MIR156	*LOC123151797, LOC123159884, SBP16*	Singroha et al., 2021
MIR444a	*WM30*	–
MIR444b	*WM30*	–
MIR7757	*WRKY41*	–
MIR9674a	*TCP-1*	–
MIR9677a	*LOC100037551*	–
MIR9773	*FKBP77*	–

Примечание. Жирным шрифтом выделены микроРНК, для которых экспериментально показано изменение в экспрессии в ответ на недостаток влаги. Для них приведена ссылка на соответствующий литературный источник.

частях растений микроРНК *MIR159* подавляет экспрессию транскрипционного фактора GAMYB, который является ингибитором роста, обеспечивая нормальное развитие растений (Millar et al., 2019). Экспрессия *MIR159* изменялась в ответ на засуху, наряду с изменением экспрессии гена *GAMyb* у картофеля (Yang J. et al., 2014) и мягкой пшеницы (Liu et al., 2015). Кроме того, продукт гена *MybA* регулирует экспрессию гена пероксидазы (Wei et al., 2021), способствующей адаптации растений к неблагоприятным факторам окружающей среды. Мишени микроРНК *MIR160* – гены, кодирующие транскрипционный фактор ARF, ключевой компонент, обеспечивающий реакцию растений на ауксины (Li Y. et al., 2023) – фитогормоны, которые, в частности, стимулируют апикальное доминирование, способствующее росту корня в длину, что является морфологической адаптацией растений к недостатку влаги.

Помимо транскрипционных факторов, также мишень микроРНК в генной сети ответа на засуху – ген серин/треонинкиназы RLK, который, взаимодействуя с кальмодулинами, участвует в адаптации растений к абиотическому стрессу (Virdi et al., 2015).

Таким образом, в результате анализа генной сети, включающей в себя гены и белки, роль которых в реакции на засуху показана экспериментально, установлен ряд микроРНК, регулирующих важные узлы этой генной сети (транскрипционные факторы), при этом некоторые микроРНК (*MIR1120*, *MIR1120c*, *MIR1130a*, *MIR444a*, *MIR444b*, *MIR7757*, *MIR9674a*, *MIR9677a*, *MIR9773*) ранее не обсуждались в литературе в связи с адаптацией пшеницы к засухе и могут быть перспективными для дальнейшего исследования.

Однако следует отметить, что микроРНК часто имеют много генов-мишеней, которые также могут быть компонентами генной сети ответа на засуху, хотя их роль в настоящее время экспериментально не установлена. Кроме того, микроРНК могут регулировать гены, контролирующие ответ на стресс не только напрямую, но и через посредников. Поэтому исходная генная сеть была дополнена с использованием базы знаний Smart crop, следующими компонентами: 1) всеми предсказанными, по данным Smart crop, мишенями тех 14 микроРНК, которые напрямую регулируют известные гены ответа на засуху и приведены в табл. 1; 2) генами и белками, которые непосредственно связаны с генами ответа на засуху, а также регулирующие их микроРНК.

Результирующая ассоциативная сеть представлена в Приложении 2. Список генов и белков, входящих в данную сеть, приведен в Приложении 3. Сеть включает 144 гена, 1017 белков и 21 микроРНК пшеницы, а также 5188 связей между компонентами сети. Из них 4158 связей соответствуют типу связей «ассоциация», 372 связи – «взаимодействие», 329 связей – «катализ», 180 связей – «регуляция экспрессии», 42 связи – «регуляция активности», 24 связи – «cleavage», 21 связь – «экспрессия», 15 связей – «подавление экспрессии», 12 связей – «усиление экспрессии», 7 связей – «коэкспрессия».

Функциональная аннотация всех компонентов (генов и белков) расширенной ассоциативной генной сети приведена в табл. 2. Как видно из табл. 2, компоненты генной сети оказались достоверно обогащены терминами, характеризующими биологические процессы, связанные со сборкой центриолей, а также морфогенезом побегов (regulation of morphogenesis of a branching structure), задержкой постэмбрионального развития, реакцией на абиотические и биотические стрессовые факторы, ответом на абсцизовую кислоту. Кроме того, компоненты генной сети вовлечены в сигнальные пути митоген-зависимой протеинкиназы, фосфатидилинозитола.

Интересно отметить, что расширенная генная сеть включает гены, участвующие не только в адаптации к водному дефициту (термин генной онтологии GO:0009414 response to water deprivation), но и в реакции растений к другим неблагоприятным факторам, включая адаптацию к холоду (термин генной онтологии GO:0009631 cold acclimation) и взаимодействие с патогенами (путь KEGG taes04626 plant-pathogen interaction). Вероятно, это обусловлено тем, что продукты одних и тех же генов могут участвовать в реакции растений на различные стрессовые факторы, обеспечивая их адаптацию к комплексу неблагоприятных факторов. В частности, гены, которые в нашей генной сети ассоциированы с термином “cold acclimation” (GO:0009631), принадлежат к семействам дегидринов и белков холодового шока (cold-shock proteins).

Известно, что белки семейства дегидринов, участвуя в стабилизации клеточной мембраны, способствуют адаптации растений к абиотическим стрессовым факторам различной природы, включая недостаток влаги, снижение температуры, засоление почвы (Szlachtowska, Rurek, 2023). С другой стороны, белки холодового шока, которые являются важнейшими участниками холодовой адаптации растений, также могут играть определенную роль в реакции растений на дефицит влаги, регулируя активность генов, продукты которых участвуют в антиоксидантной защите клеток (Yu T.F. et al., 2017; Li C. et al., 2021a). Кроме того, по данным литературы, такие компоненты генной сети ответа на засуху, как кальмодулины (Cheval et al., 2013) и транскрипционные факторы WRKY (Wani et al., 2021), могут участвовать также в регуляции иммунитета растений и защите их от патогенов.

В расширенной ассоциативной генной сети наибольшим числом связей с другими компонентами сети (Network Connectivity) обладали транскрипционный фактор MYB30-like, белки кальмодулины (CaM13-7A, CaM14-7B-1, CaM2-1B), белок APETALA2-like protein, являющийся членом подсемейства APETALA2 (AP2) семейства транскрипционных факторов AP2/Ethylene Responsive Factor (ERF), а также белок RHT1, транскрипционный фактор WRKY41, цитохром P450 (CYP71C8v1). Гены, кодирующие эти белки, уже обсуждались в литературе как контролирующие ответ растений на дефицит влаги.

Транскрипционные факторы MYB – одни из наиболее распространенных семейств факторов транскрипции в растениях, которые участвуют в развитии растений и ответе на различные неблагоприятные факторы окружающей среды, включая недостаток влаги. Транскрипционные факторы MYB, связываясь с MYB цис-элементами в промоторах множества генов-мишеней, регулируют ряд биологических процессов, в частности биосинтез флавоноидов, которые необходимы для защиты от оксида-

Таблица 2. Функциональная аннотация расширенной генной сети ответа на засуху пшеницы

Термин	Число генов	FE	*p*-value
Биологические процессы			
GO:0098534~centriole assembly	4	68.3	0.0065
GO:2000032~regulation of secondary shoot formation	10	23.0	0.0000
GO:0060688~regulation of morphogenesis of a branching structure	10	23.0	0.0000
GO:0048581~negative regulation of post-embryonic development	5	20.3	0.0390
GO:0009631~cold acclimation	10	12.6	0.0000
GO:0009414~response to water deprivation	14	11.4	0.0000
GO:0009737~response to abscisic acid	25	6.2	0.0000
GO:0009891~positive regulation of biosynthetic process	32	2.6	0.0013
GO:0045935~positive regulation of nucleobase-containing compound metabolic process	32	2.6	0.0018
GO:0098542~defense response to other organism	89	2.5	0.0000
GO:0051252~regulation of RNA metabolic process	139	1.7	0.0000
GO:0010556~regulation of macromolecule biosynthetic process	155	1.6	0.0000
Молекулярные функции			
GO:0043531~ADP binding	95	3.2	0.0000
GO:0043565~sequence-specific DNA binding	103	3.1	0.0000
GO:0000976~transcription cis-regulatory region binding	59	3.0	0.0000
GO:0003690~double-stranded DNA binding	60	2.2	0.0000
Пути KEGG			
taes04016:MAPK signaling pathway – plant	33	4.4	0.0000
taes04626:Plant-pathogen interaction	32	2.9	0.0000
taes04070:Phosphatidylinositol signaling system	12	4.0	0.0161

Примечание. FE – foldenrichment; *p*-value – показатель статистической значимости обогащения генов и белков ассоциативной сети с поправкой Бонферрони.

тивного стресса. Кроме того, транскрипционные факторы MYB активируют гены, контролирующие образование эпикутикулярного воска, снижающего испарение влаги листьями растений (Wang X. et al., 2021).

Известно, что кальций – это важнейший вторичный посредник, концентрация которого изменяется в ответ на неблагоприятные факторы различной природы, включая недостаток влаги. Кальмодулины и кальмодулин-подобные белки, связываясь с ионами кальция, изменяют свою конформацию и модулируют активность целого ряда других белков, включая киназы, транскрипционные факторы, транспортеры и ферменты различных метаболических путей, которые обеспечивают адаптацию растений к окружающей среде (Ranty et al., 2016). В частности, повышенная экспрессия гена, кодирующего один из белков семейства кальмодулинов, у пшеницы наблюдалась в ответ на недостаток влаги и повышенное засоление, а экспрессия этого гена у трансгенных растений арабидопсиса увеличивала их устойчивость к данным неблагоприятным факторам (Li Y. et al., 2022).

Белки подсемейства APETALA2 (AP2) принадлежат к семейству транскрипционных факторов AP2/Ethylene Responsive Factor (ERF), которые регулируют экспрессию генов, обеспечивающих адаптацию к неблагоприятным условиям среды, включая засуху (Park S.Y., Grabau, 2016; Srivastava, Kumar, 2018). Экспрессия генов, кодирующих белки подсемейства AP2, *TaAP2-1-1A*, *TaAP2-1-1D*, была повышена в ответ на засуху у пшеницы (Yu Y. et al., 2022).

Белки семейства цитохромов P450 – ферменты, вовлеченные во множество метаболических путей синтеза вторичных метаболитов растений, фитогормонов и антиоксидантов, играющих важную роль в адаптации растений к окружающей среде (Pandian et al., 2020). В исследовании (Li Y., Wei, 2020) показано, что у пшеницы в ответ на засуху изменялась экспрессия 77 генов, кодирующих цитохромы P450, которые участвуют в биосинтезе абсцизовой кислоты, являющейся важным посредником, активирующим различные сигнальные каскады в стресс-реакциях растений, а также цитохромы P450, участвующие в синтезе флавоноидов, играющих важную роль в антиоксидантной защите растительной клетки.

Среди белков-посредников, связанных с экспериментально найденными генами ответа на засуху, наибольшим числом связей с другими компонентами сети обладал ген *LOC123186119*, кодирующий белок устойчивости к заболеваниям RPM1, который связан со всеми транскрипционными факторами семейства WRKY, представленными в сети, а также с зависимой от кальция протеинкиназой 7 и 19. При этом белок RPM1 является мишенью микроРНК *MIR7757*. Список 21 микроРНК, связанной с компонен-

Таблица 3. Список микроРНК и их генов-мишеней с наиболее высоким числом связей в сети

микроРНК	MirBaseID	Число мишеней микроРНК, содержащихся в сети	Мишень с максимальным числом связей, представленных в сети	Число связей, которые имеет мишень в сети
MIR1120b	MI0030404	149	***FKBP77***	4
MIR1130a	MI0006192	148	*LOC123051594*, *LOC123091557*, *LOC123096508*	5
MIR159b	MI0006171	143	***MybA***	11
MIR7757	MI0030410	102	*LOC123186119* (*RPM1*) и *WRKY41*	49
MIR1120c	MI0030409	98	*LOC123078649*	3
MIR444a	MI0006178	58	*LOC123078649*	2
MIR444b	MI0016467	58	*LOC100037552*	2
MIR9773	MI0031525	54	***FKBP77***	4
MIR9674a	MI0030403	47	***TCP-1***	1
MIR159a	MI0006170	36	***MybA***	11
MIR156	MI0016450	24	***SBP16***	1
MIR319	MI0016453	22	***MybA***	11
MIR160	MI0006172	20	***ARF22***	1
MIR9677a	MI0030414	18	***LOC100037551***	1
MIR9668	MI0030392	2	*LOC543328*	7
MIR1121	MI0006183	1	*UCRIA*	3
MIR395b	MI0016464	1	*LOC123190485*	3
MIR9653a	MI0030370	1	*LOC543111*	25
MIR9671	MI0030395	1	*LOC543244*	36
MIR9672b	MI0031526	1	*LOC543244*	36
MIR9679	MI0030418	1	*LOC123114245*	5

Примечание. Жирным шрифтом выделены микроРНК и гены-мишени, для которых в литературе имеются сведения об их значении в адаптации к засухе у пшеницы. Подчеркнуты микроРНК, которые напрямую регулируют известные гены ответа на водный дефицит.

тами расширенной генной сети, приведен в табл. 3. Полный список 984 предсказанных мишеней микроРНК по данным БД Smart crop представлен в Приложении 4.

Результаты функциональной аннотации генов-мишеней микроРНК в ассоциативной сети приведены в табл. 4. Как видно из табл. 4, мишени микроРНК в генной сети, связанной с ответом на засуху, вовлечены в процессы морфогенеза боковых побегов и корней растений, регуляцию иммунитета, транспорт и метаболизм пуринов, а также функционирование транскрипционных факторов. К генам, контролирующим процессы морфогенеза побегов в расширенной генной сети (см. Приложение 2), относятся главным образом гены-мишени микроРНК *miR319*, кодирующие семейство транскрипционных факторов TEOSINTE BRANCHED/CYCLOIDEA/PCF (TCP), которые вовлечены в формирование архитектуры побегов и корней растений (Tokizawa et al., 2023), включая образование корневых волосков (Wang M.Y. et al., 2013), что является важной морфологической адаптацией растений к недостатку влаги.

Участие транскрипционных факторов семейства TEOSINTE BRANCHED/CYCLOIDEA/PCF (TCP) в ответе на недостаточное увлажнение обсуждается в литературе (Manna et al., 2021), хотя для пшеницы не показано участие этих транскрипционных факторов в реакции на дефицит влаги. Нокаут членов семейства микроРНК miR319 *IbmiR319a* и *IbmiR319c* в трансгенных растениях батата привел к повышению их чувствительности к недостатку влаги, увеличению числа устьиц, снижению содержания лигнина и нарушению гормональной регуляции роста растений (Ren et al., 2022). Авторы предполагают, что данные морфологические изменения вызваны изменениями в экспрессии транскрипционного фактора TCP11/17, который является мишенью *bmiR319a* и *IbmiR319c.*

Из 21 микроРНК в расширенной генной сети (см. табл. 3) 14 были напрямую связаны с генами, роль которых в адаптации пшеницы к недостатку влаги доказана экспериментально. Семь микроРНК (*MIR9668*, *MIR1121*, *MIR395b*, *MIR9653a*, *MIR9671*, *MIR9672b*, *MIR9679*) были связаны с генами ответа на засуху через посредника. Наибольшим числом связей с другими компонентами сети обладали микроРНК *MIR1120b*, *MIR1130a*, *MIR159b*, *MIR7757* и *MIR1120c.*

В частности, интересно отметить, что не только микроРНК *MIR7757* оказалась связанной с большим количеством узлов генной сети (102), но и ее мишень – ген *LOC123186119*, белок устойчивости к заболеваниям RPM1, был связан с наибольшим (49) числом других узлов сети. К этим узлам относятся набор транскрипционных факторов семейства WRKY, а также зависимые от кальция протеинкиназы 7 (WCDPK) и 19 (CPK 1B), белки SKP1 и SGT1, белок теплового шока HSP80 (рис. 2).

Таблица 4. Функциональная аннотация генов-мишеней микроРНК пшеницы в генной сети ответа на засуху

Термин	Число генов	FE	*p*-value
GO:2000032~regulation of secondary shoot formation	10	32.03	0.0000
GO:1905428~regulation of plant organ formation	10	32.03	0.0000
GO:0060688~regulation of morphogenesis of a branching structure	10	32.03	0.0000
GO:0098542~defense response to other organism	87	3.36	0.0000
GO:0015211~purine nucleoside transmembrane transporter activity	6	11.89	0.0216
GO:0043531~ADP binding	95	4.34	0.0000
GO:0043565~sequence-specific DNA binding	48	1.95	0.0027
GO:0003700~DNA-binding transcription factor activity	60	1.81	0.0006
GO:0032559~adenyl ribonucleotide binding	161	1.48	0.0000
GO:0017076~purine nucleotide binding	172	1.42	0.0000
GO:0032553~ribonucleotide binding	166	1.41	0.0000

Примечание. FE – foldenrichment, *p*-value – показатель статистической значимости обогащения с поправкой Бонферрони.

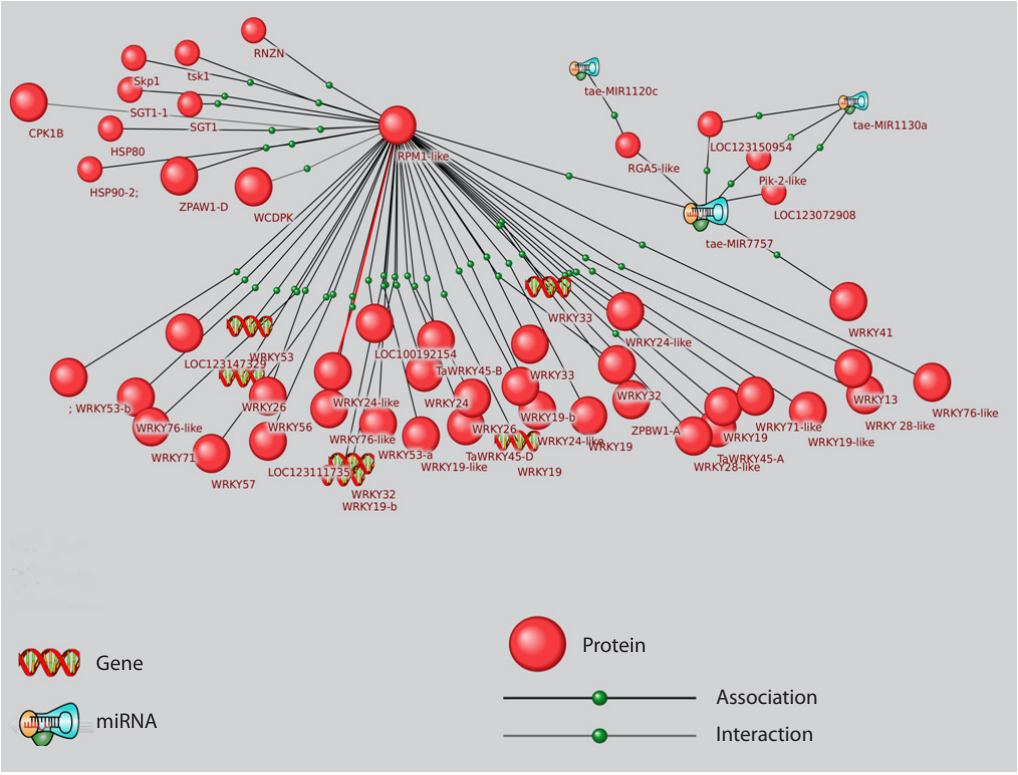

Рис. 2. Ассоциативная сеть микроРНК *MIR7757*, ее мишеней и связанных с мишенями посредников.
Крупными шарами отмечены белки, для которых экспериментально показано их участие в реакции на засуху.

Многочисленные данные, полученные на разных видах растений, свидетельствуют о том, что транскрипционные факторы семейства WRKY играют важнейшую роль в адаптации к самым различным стрессовым факторам, включая дефицит влаги. Повышение экспрессии транскрипционных факторов WRKY способствует уменьшению потери ионов, активации устьичного аппарата листьев, уменьшению потери влаги, снижению содержания активных форм кислорода (Khoso et al., 2022).

Известно, что транскрипционные факторы WRKY модулируют активность сигнальных путей фитогормонов – салициловой кислоты, этилена, абсцизовой кислоты, жасмоновой кислоты, митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (Jiang et al., 2017), а также кальмодулинов, в том числе путем физического взаимодействия с доменом кальция в кальмодулинах (Park C.Y. et al., 2005). При этом активность транскрипционных факторов WRKY находится под контролем различных сигнальных путей и фито-

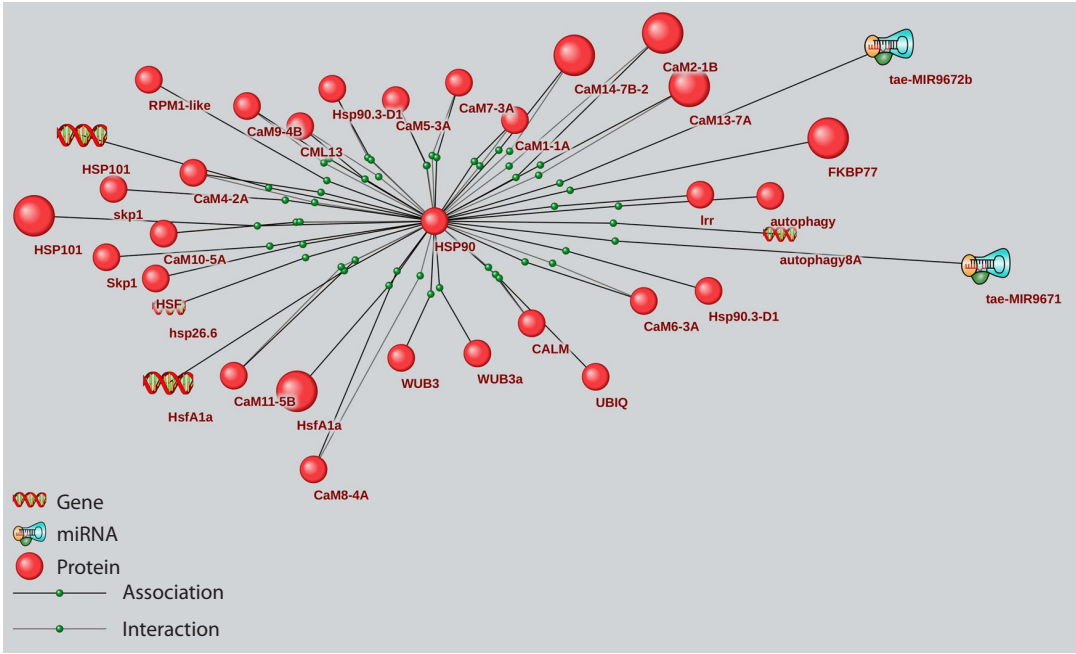

Рис. 3. Ассоциативная сеть микроРНК *MIR9671*, *MIR9672b*, ее мишеней и связанных с мишенями белков. Крупными шарами отмечены белки, для которых экспериментально показано их участие в реакции на засуху.

гормонов, включая этилен (Li J. et al., 2006), абсцизовую кислоту (Chen et al., 2010), сигнальный путь MAPK (Mao et al., 2011), что обеспечивает изменение активности WRKY в зависимости от условий окружающей среды. Таким образом, транскрипционные факторы WRKY – важнейшее регуляторное звено ответа растений на стресс, влияет на активность множества генов, регулирующих адаптацию, при этом активность WRKY может изменяться в зависимости от характера воздействия, что обеспечивает гибкую адаптацию растений к изменяющимся условиям среды.

Кальмодулины и зависимые от кальция протеинкиназы, связываясь с ионами кальция, концентрация которых возрастает в ответ на стрессовые факторы, изменяют функционирование сигнальных путей абсцизовой кислоты, что, в свою очередь, вызывает изменение скорости созревания семян, закрытие устьиц, снижение содержания активных форм кислорода (Asano et al., 2012).

Белок SKP1 входит в состав комплекса SCF (Skp1-Cullin 1-F-box), который является убиквитин-лигазой, играющей важную роль в передаче гормональных сигналов, регуляции циркадного ритма, роста и развития растений (Hong et al., 2012), адаптации к неблагоприятным факторам (Saxena et al., 2023). Таким образом, *MIR7757* может быть важнейшим мастер-регулятором генной сети ответа на дефицит влаги, действуя как напрямую на транскрипционный фактор WRKY41, так и через посредника – белок RPM1-like, координируя сигнальные пути фитогормонов, MAPK и кальций-зависимых протеинкиназ. Этот белок играет важную роль в иммунитете растений, однако его значение в ответе пшеницы на водный дефицит неизвестно, хотя сообщалось, что экспрессия гена *PRM1* была повышена в листьях винограда в ответ на недостаток влаги (Haider et al., 2017). Кроме того, нет данных об изменениях в экспрессии микроРНК *MIR7757* пшеницы при недостатке влаги, поэтому эта микроРНК, а также другие микроРНК, обладающие высоким числом связей с узлами сети, и их гены-мишени являются перспективными кандидатами для экспериментального исследования микроРНК регуляции ответа пшеницы на водный дефицит.

Мишень двух других микроРНК, *MIR9671*, *MIR9672b*, белок теплового шока 90, кодируемый геном *LOC543244*, также имеет обширные (n = 36) связи с другими узлами генной сети, а именно кальмодулинами (CaM14-7B-1, LOC123104984 и др.), белком теплового шока 101, белками SKP1 и RPM1 (которые обсуждались выше), транскрипционным фактором теплового стресса HSf1a, полиубиквитином UBIQ (рис. 3).

Известно, что белок HSP90, высококонсервативный шаперон, является важнейшим компонентом гомеостаза клеток эукариот и участвует в адаптации растений к различным видам абиотического стресса, модуляции роста и развития растений, взаимодействуя с сигнальными путями ауксина и жасмоновой кислоты. Белок HSP90 совместно со своими кошаперонами стабилизирует рецепторный комплекс ауксина в условиях повышения температуры воздуха (экологический фактор, который часто сопровождает недостаток влаги) и способствует физиологическим и морфологическим адаптациям, индуцируемым ауксином, в частности удлинению корня (di Donato, Geisler, 2019). Кроме того, HSP90, взаимодействуя с протеин-лигазами, содействует удалению поврежденных белков.

Следует отметить, что многочисленные белки-кальмодулины, связываясь с ионами кальция при стрессе, активируют не только сигнальные пути кальций-зависимых протеинкиназ, но и экспрессию HSP90 (Virdi et al., 2011), обеспечивая дополнительную, опосредованную белком теплового шока активацию гормональной системы растений. Таким образом, микроРНК *MIR9671*, *MIR9672b* через

их мишень HSP90 могут модулировать гормональную сигнализацию ауксина и жасмоновой кислоты, а также функционирование системы убиквитинирования белков при абиотическом стрессе.

Учитывая важную роль белка HSP90 в реакции на абиотический стресс, можно предположить, что усиление его экспрессии путем искусственного ослабления активности или экспрессии микроРНК *MIR9671*, *MIR9672b* может увеличить устойчивость растений пшеницы к недостатку влаги. Однако следует отметить, что HSP90 обладает плейотропным эффектом, воздействуя на значительное число сигнальных путей в клетке (di Donato, Geisler, 2019), поэтому опосредованное микроРНК ослабление его экспрессии может быть необходимым для адаптивного изменения некоторых сигнальных путей на определенной стадии развития растений или при изменениях условий окружающей среды.

Таким образом, микроРНК *MIR9671*, *MIR9672b* наряду с *MIR7757*, которые ранее не обсуждались в литературе в связи с реакцией пшеницы на засуху, могут быть перспективными для дальнейшего экспериментального исследования микроРНК регуляции ответа мягкой пшеницы на водный дефицит.

В ряде экспериментов, проведенных на различных видах растений, показано, что искусственная модуляция экспрессии микроРНК позволяет изменять функционирование регуляторных генных сетей, влияя на экспрессию генов, ответственных за адаптацию к неблагоприятным условиям среды или формирование определенных хозяйственно ценных признаков. Современные технологии генной инженерии – РНК-интерференция, создание специальных векторов, экспрессирующих определенную микроРНК, а также методы геномного редактирования, такие как CRISPR/Cas9 и Transcription activator-like effector nucleases (TALEN), дают возможность усиливать или ослаблять экспрессию и активность микроРНК в зависимости от того, какое влияние (стимулирующее или ослабляющее) оказывают продукты генов-мишеней микроРНК на целевые биологические процессы (Abbas et al., 2022; Raza et al., 2023). Например, искусственное повышение экспрессии микроРНК *miR319* с помощью специальных векторов, равно как и искусственное снижение экспрессии ее мишеней – транскрипционных факторов TEOSINTE BRANCHED/CYCLOIDEA/PCF (TCP), приводило к повышению устойчивости растений риса к холоду (Yang C. et al., 2013). В другом исследовании (Ni et al., 2013) подавление экспрессии микроРНК *miR169* увеличивало экспрессию ее мишени – транкрипционного фактора *GmNFYA3*, что улучшало устойчивость растений сои к засухе за счет изменения экспрессии генов, связанных с адаптацией к водному дефициту. Искусственное повышение экспрессии микроРНК *miR172b-3p* в трансгенном картофеле приводило к ослаблению экспрессии гена *ERFRAP2-7-like* и усилению фиксации углерода растениями (Raza et al., 2023).

Кроме того, получены патенты на трансгенные растения, созданные с применением микроРНК, которые обладают повышенной продуктивностью и устойчивостью к неблагоприятным факторам среды, что свидетельствует об успешном практическом использовании микроРНК для создания новых сортов растений. Например, получен трансгенный рис с повышенной экспрессией микроРНК *Osa-miR393* и усиленным кущением (патент CN102533760A (Wang S., Zhang, 2011)). Созданы трансгенные растения томата с подавленной экспрессией микроРНК *miR156e-3p* и повышенной устойчивостью к низким температурам (патент CN111705077B (Zhou et al., 2020)).

Таким образом, модуляция активности микроРНК с использованием генной инженерии может стать перспективным методом современной биотехнологии, направленным на увеличение устойчивости растений к неблагоприятным условиям окружающей среды, включая недостаток влаги, и в конечном итоге их продуктивности.

Заключение

С использованием базы знаний Smart crop программно-информационной системы ANDSystem произведена реконструкция генной сети микроРНК регуляции адаптации мягкой пшеницы к недостатку влаги. Гены, входящие в сеть, регулируют процессы морфогенеза корней и побегов, ответ на абиотические и биотические стрессовые факторы и вовлечены в сигнальные пути абсцизовой кислоты, кальций-зависимых протеинкиназ.

Выявлена 21 микроРНК, регулирующая генную сеть ответа пшеницы на засуху, мишени которых вовлечены главным образом в контроль процессов морфогенеза растений. Наиболее значимые узлы в этой сети, регулируемые микроРНК, – транскрипционные факторы MYBa, WRKY41, белок теплового шока HSP90, а также белок RPM1, связанный с белками транскрипционных факторов семейства WRKY, кальций-зависимыми протеинкиназами и сигнальными путями фитогормонов – ауксина, жасмоновой кислоты, абсцизовой кислоты, имеющими важнейшее значение в контроле адаптации растений к недостатку влаги. Ряд микроРНК, которые ранее не обсуждались в литературе в связи с адаптацией к засухе (*MIR7757*, *MIR9671*, *MIR9672b*), регулируют значительное число узлов сети и поэтому могут быть перспективными для дальнейшего экспериментального исследования микроРНК регуляции ответа мягкой пшеницы на водный дефицит.

Список литературы / References

Деменков П.С., Сайк О.В., Иванисенко Т.В., Колчанов Н.А., Кочетов А.В., Иванисенко В.А. Приоритизация генов картофеля, вовлеченных в формирование селекционно-значимых признаков, с использованием базы знаний SOLANUM TUBEROSUM. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2019;23(3):312-319. doi 10.18699/VJ19.501

[Demenkov P.S., Saik O.V., Ivanisenko T.V., Kolchanov N.A., Kochetov A.V., Ivanisenko V.A. Prioritization of potato genes involved in the formation of agronomically valuable traits using the SOLANUM TUBEROSUM knowledge base. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2019;23(3):312-319. doi 10.18699/VJ19.501

Иванисенко В.А., Басов Н.В., Макарова А.А., Вензель А.С., Рогачев А.Д., Деменков П.С., Иванисенко Т.В., Клещев М.А., Гайслер Е.В., Мороз Г.Б., Плеско В.В., Сотникова Ю.С., Патрушев Ю.В., Ломиворотов В.В., Колчанов Н.А., Покровский А.Г. Применение генных сетей к анализу результатов метаболомного скрининга плазмы крови пациентов с послеоперационным делирием. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023; 27(7):768-775. doi 10.18699/VJGB-23-89

[Ivanisenko V.A., Basov N.V., Makarova A.A., Venzel A.S., Rogachev A.D., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Kleshchev M.A., Gaisler E.V., Moroz G.B., Plesko V.V., Sotnikova Y.S., Patrushev Y.V., Lomivorotov V.V., Kolchanov N.A., Pokrovsky A.G. Gene networks for use in metabolomic data analysis of blood plasma from patients with postoperative delirium. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(7):768-775. doi 10.18699/VJGB-23-89]

Иванисенко Т.В., Сайк О.В., Деменков П.С., Хлесткин В.К., Хлесткина Е.К., Колчанов Н.А., Иванисенко В.А. База знаний SOLANUM TUBEROSUM: раздел по молекулярно-генетической регуляции метаболических путей. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018;22(1):8-17. doi 10.18699/VJ18.325
[Ivanisenko T.V., Sayk O.V., Demenkov P.S., Khlestkin V.K., Khlestkina E.K., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A. The SOLANUM TUBEROSUM knowledge base: the section on molecular-genetic regulation of metabolic pathways. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2018;22(1): 8-17. doi 10.18699/VJ18.325 (in Russian)]

Пакуль А.Л., Лапшинов Н.А., Божанова Г.В., Пакуль В.Н. Основные факторы, влияющие на продуктивность агроценозов яровой мягкой пшеницы. *Сиб. вестн. с.-х. науки*. 2018;48(6):21-29. doi 10.26898/0370-8799-2018-6-3
[Pakul A.L., Lapshinov N.A., Bozhanova G.V., Pakul V.N. The main factors influencing efficiency of spring common wheat agrocenosis. *Sibirskii Vestnik Sel'skokhozyajstvennoi Nauki = Siberian Herald of Agricultural Science*. 2018;48(6):21-29. doi 10.26898/0370-8799-2018-6-3 (in Russian)]

Abbas A., Shah A.N., Tanveer M., Ahmed W., Shah A.A., Fiaz S., Waqas M.M., Ullah S. MiRNA fine tuning for crop improvement: using advance computational models and biotechnological tools. *Mol. Biol. Rep*. 2022;49(6):5437-5450. doi 10.1007/s11033-022-07231-5

Alptekin B., Langridge P., Budak H. Abiotic stress miRNomes in the *Triticeae*. *Funct. Integr. Genomics*. 2017;17(2-3):145-170. doi 10.1007/s10142-016-0525-9

Antropova E.A., Khlebodarova T.M., Demenkov P.S., Volianskaia A.R., Venzel A.S., Ivanisenko N.V., Gavrilenko A.D., Ivanisenko T.V., Adamovskaya A.V., Revva P.M., Kolchanov N.A., Lavrik I.N., Ivanisenko V.A. Reconstruction of the regulatory hypermethylation network controlling hepatocellular carcinoma development during hepatitis C viral infection. *J. Integr. Bioinform*. 2023;20(3):20230013. doi 10.1515/jib-2023-0013

Asano T., Hayashi N., Kikuchi S., Ohsugi R. CDPK-mediated abiotic stress signaling. *Plant Signal Behav.* 2012;7(7):817-821. doi 10.4161/psb.20351

Baillo E.H., Kimotho R.N., Zhang Z., Xu P. Transcription factors associated with abiotic and biotic stress tolerance and their potential for crops improvement. *Genes* (*Basel*). 2019;10(10):771. doi 10.3390/genes10100771

Bragina E.Y., Tiys E.S., Freidin M.B., Koneva L.A., Demenkov P.S., Ivanisenko V.A., Kolchanov N.A., Puzyrev V.P. Insights into pathophysiology of dystropy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis. *Immunogenetics*. 2014;66(7-8):457-465. doi 10.1007/s00251-014-0786-1

Bragina E.Y., Tiys E.S., Rudko A.A., Ivanisenko V.A., Freidin M.B. Novel tuberculosis susceptibility candidate genes revealed by the reconstruction and analysis of associative networks. *Infect. Genet. Evol*. 2016;46:118-123. doi 10.1016/j.meegid.2016.10.030

Bragina E.Y., Gomboeva D.E., Saik O.V., Ivanisenko V.A., Freidin M.B., Nazarenko M.S., Puzyrev V.P. Apoptosis genes as a key to identification of inverse comorbidity of huntington's disease and cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(11):9385. doi 10.3390/ijms24119385

Chao H., Zhang S., Hu Y., Ni Q., Xin S., Zhao L., Ivanisenko V.A., Orlov Y.L., Chen M. Integrating omics databases for enhanced crop breeding. *J. Integr. Bioinform*. 2023;20(4):20230012. doi 10.1515/jib-2023-0012

Chen H., Lai Z., Shi J., Xiao Y., Chen Z., Xu X. Roles of arabidopsis WRKY18, WRKY40 and WRKY60 transcription factors in plant responses to abscisic acid and abiotic stress. *BMC Plant Biol*. 2010; 10:281. doi 10.1186/1471-2229-10-281

Cheval C., Aldon D., Galaud J.P., Ranty B. Calcium/calmodulin-mediated regulation of plant immunity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1833(7):1766-1771. doi 10.1016/j.bbamcr.2013.01.031

Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A. ANDVisio: a new tool for graphic visualization and analysis of literature mined associative gene networks in the ANDSystem. *In Silico Biol*. 2012;11(3-4):149-161. doi 10.3233/ISB-2012-0449

di Donato M., Geisler M. HSP90 and co-chaperones: a multitaskers' view on plant hormone biology. *FEBS Lett*. 2019;593(13):1415-1430. doi 10.1002/1873-3468.13499

Ferdous J., Hussain S.S., Shi B.J. Role of microRNAs in plant drought tolerance. *Plant Biotechnol. J.* 2015;13(3):293-305. doi 10.1111/pbi.12318

Gahlaut V., Jaiswal V., Kumar A., Gupta P.K. Transcription factors involved in drought tolerance and their possible role in developing drought tolerant cultivars with emphasis on wheat (*Triticum aestivum* L.). *Theor. Appl. Genet*. 2016;129(11):2019-2042. doi 10.1007/s00122-016-2794-z

Gupta O.P., Meena N.L., Sharma I., Sharma P. Differential regulation of microRNAs in response to osmotic, salt and cold stresses in wheat. *Mol. Biol. Rep*. 2014;41(7):4623-4629. doi 10.1007/s11033-014-3333-0

Haider M.S., Kurjogi M.M., Khalil-Ur-Rehman M., Fiaz M., Pervaiz T., Jiu S., Haifeng J., Chen W., Fang J. Grapevine immune signaling network in response to drought stress as revealed by transcriptomic analysis. *Plant Physiol. Biochem*. 2017;121:187-195. doi 10.1016/j.plaphy.2017.10.026

Hong M.J., Kim D.Y., Kang S.Y., Kim D.S., Kim J.B., Seo Y.W. Wheat F-box protein recruits proteins and regulates their abundance during wheat spike development. *Mol. Biol. Rep*. 2012;39(10):9681-9696. doi 10.1007/s11033-012-1833-3

Ivanisenko T.V., Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko N.V., Savostianov A.N., Ivanisenko V.A. ANDDigest: a new web-based module of ANDSystem for the search of knowledge in the scientific literature. *BMC Bioinformatics*. 2020;21(Suppl. 11):228. doi 10.1186/s12859-020-03557-8

Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A. The new version of the ANDDigest tool with improved ai-based short names recognition. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(23):14934. doi 10.3390/ijms232314934

Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V., Tiys E.S., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Kolchanov N.A. ANDSystem: an associative network discovery system for automated literature mining in the field of biology. *BMC Syst. Biol*. 2015;9(Suppl. 2):S2. doi 10.1186/1752-0509-9-S2-S2

Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Mishchenko E.L., Saik O.V. A new version of the ANDSystem tool for automatic extraction of knowledge from scientific publications with expanded functionality for reconstruction of associative gene networks by considering tissue-specific gene expression. *BMC Bioinformatics*. 2019; 20(Suppl. 1):34. doi 10.1186/s12859-018-2567-6

Ivanisenko V.A., Gaisler E.V., Basov N.V., Rogachev A.D., Cheresiz S.V., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Mishchenko E.L., Khripko O.P., Khripko Y.I., Voevoda S.M., Karpenko T.N., Velichko A.J., Voevoda M.I., Kolchanov N.A., Pokrovsky A.G. Plasma metabolomics and gene regulatory networks analysis reveal the role of non-structural SARS-CoV-2 viral proteins in metabolic dysregulation in COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2022;12(1):19977. doi 10.1038/s41598-022-24170-0

Jeyasri R., Muthuramalingam P., Satish L., Pandian S.K., Chen J.T., Ahmar S., Wang X., Mora-Poblete F., Ramesh M. An overview of abiotic stress in cereal crops: negative impacts, regulation, biotechnology and integrated omics. *Plants* (*Basel*). 2021;10(7):1472. doi 10.3390/plants10071472

Jiang J., Ma S., Ye N., Jiang M., Cao J., Zhang J. WRKY transcription factors in plant responses to stresses. *J. Integr. Plant Biol*. 2017;59(2):86-101. doi 10.1111/jipb.12513

Khlebodarova T.M., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Antropova E.A., Lavrik I.N., Ivanisenko V.A. Primary and secondary micro-RNA modulation the extrinsic pathway of apoptosis in hepatocellular carcinoma. *Mol. Biol*. 2023;57(2):165-175. doi 10.1134/S0026893323020103

Khoso M.A., Hussain A., Ritonga F.N., Ali Q., Channa M.M., Alshegaihi R.M., Meng Q., Ali M., Zaman W., Brohi R.D., Liu F., Manghwar H. WRKY transcription factors (TFs): Molecular switches to regulate drought, temperature, and salinity stresses in plants. *Front. Plant Sci*. 2022;13:1039329. doi 10.3389/fpls.2022.1039329

Kumar R.R., Pathak H., Sharma S.K., Kala Y.K., Nirjal M.K., Singh G.P., Goswami S., Rai R.D. Novel and conserved heat-responsive microRNAs in wheat (*Triticum aestivum* L.). *Funct. Integr. Genomics.* 2015;15(3):323-348. doi 10.1007/s10142-014-0421-0

Langridge P., Reynolds M. Breeding for drought and heat tolerance in wheat. *Theor. Appl. Genet*. 2021;134(6):1753-1769. doi 10.1007/s00122-021-03795-1

Larina I.M., Pastushkova L.Kh., Tiys E.S., Kireev K.S., Kononikhin A.S., Starodubtseva N.L., Popov I.A., Custaud M.A., Dobrokhotov I.V., Nikolaev E.N., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A. Permanent proteins in the urine of healthy humans during the Mars-500 experiment. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2015;13(1):1540001. doi 10.1142/S0219720015400016

Li C., Hou N., Fang N., He J., Ma Z., Ma F., Guan Q., Li X. Cold shock protein 3 plays a negative role in apple drought tolerance by regulating oxidative stress response. *Plant Physiol. Biochem*. 2021a;168:83-92. doi 10.1016/j.plaphy.2021.10.003

Li C., Li L., Reynolds M.P., Wang J., Chang X., Mao X., Jing R. Recognizing the hidden half in wheat: root system attributes associated with drought tolerance. *J. Exp. Bot*. 2021b;72(14):5117-5133. doi 10.1093/jxb/erab124

Li J., Brader G., Kariola T., Palva E.T. WRKY70 modulates the selection of signaling pathways in plant defense. *Plant J*. 2006;46(3):477-491. doi 10.1111/j.1365-313X.2006.02712.x

Li N., Liu T., Guo F., Yang J., Shi Y., Wang S., Sun D. Identification of long non-coding RNA-microRNA-mRNA regulatory modules and their potential roles in drought stress response in wheat (*Triticum aestivum* L.). *Front. Plant Sci*. 2022;13:1011064. doi 10.3389/fpls.2022.1011064

Li Y., Wei K. Comparative functional genomics analysis of cytochrome P450 gene superfamily in wheat and maize. *BMC Plant Biol*. 2020;20(1):93. doi 10.1186/s12870-020-2288-7

Li Y., Zhang H., Dong F., Zou J., Gao C., Zhu Z., Liu Y. Multiple roles of wheat calmodulin genes during stress treatment and TaCAM2-D as a positive regulator in response to drought and salt tolerance. *Int. J. Biol. Macromol*. 2022;220:985-997. doi 10.1016/j.ijbiomac.2022.08.124

Li Y., Han S., Qi Y. Advances in structure and function of auxin response factor in plants. *J. Integr. Plant Biol*. 2023;65(3):617-632. doi 10.1111/jipb.13392

Li Y.-F., Zheng Y., Jagadeeswaran G., Sunkar R. Characterization of small RNAs and their target genes in wheat seedlings using sequencing-based approaches. *Plant Sci*. 2013;203-204:17-24. doi 10.1016/j.plantsci.2012.12.014

Liebsch D., Palatnik J.F. MicroRNA miR396, GRF transcription factors and GIF co-regulators: a conserved plant growth regulatory module with potential for breeding and biotechnology. *Curr. Opin. Plant Biol*. 2020;53:31-42. doi 10.1016/j.pbi.2019.09.008

Liu J., Feng L., Li J., He Z. Genetic and epigenetic control of plant heat responses. *Front. Plant Sci*. 2015;6:267. doi 10.3389/fpls.2015.00267

Ma Z., Hu L. MicroRNA: a dynamic player from signalling to abiotic tolerance in plants. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(14):11364. doi 10.3390/ijms241411364

Manna M., Thakur T., Chirom O., Mandlik R., Deshmukh R., Salvi P. Transcription factors as key molecular target to strengthen the drought stress tolerance in plants. *Physiol. Plant.* 2021;172(2):847-868. doi 10.1111/ppl.13268

Mao G., Meng X., Liu Y., Zheng Z., Chen Z., Zhang S. Phosphorylation of a WRKY transcription factor by two pathogen-responsive MAPKs drives phytoalexin biosynthesis in *Arabidopsis*. *Plant Cell*. 2011;23(4):1639-1653. doi 10.1105/tpc.111.084996

Millar A.A., Lohe A., Wong G. Biology and function of miR159 in plants. *Plants* (*Basel*). 2019;8(8):255. doi 10.3390/plants8080255

Nagy Z., Németh E., Guóth A., Bona L., Wodala B., Pécsváradi A. Metabolic indicators of drought stress tolerance in wheat: glutamine synthetase isoenzymes and Rubisco. *Plant Physiol. Biochem*. 2013;67:48-54. doi 10.1016/j.plaphy.2013.03.001

Ni Z., Hu Z., Jiang Q., Zhang H. *GmNFYA3*, a target gene of miR169, is a positive regulator of plant tolerance to drought stress. *Plant Mol. Biol*. 2013;82(1-2):113-129. doi 10.1007/s11103-013-0040-5

Niu C.F., Wei W., Zhou Q.Y., Tian A.G., Hao Y.J., Zhang W.K., Ma B., Lin Q., Zhang Z.B., Zhang J.S., Chen S.Y. Wheat *WRKY* genes *TaWRKY2* and *TaWRKY19* regulate abiotic stress tolerance in transgenic *Arabidopsis* plants. *Plant Cell Environ*. 2012;35(6):1156-1170. doi 10.1111/j.1365-3040.2012.02480.x

Pandian B.A., Sathishraj R., Djanaguiraman M., Prasad P.V.V., Jugulam M. Role of cytochrome P450 enzymes in plant stress response. *Antioxidants* (*Basel*). 2020;9(5):454. doi 10.3390/antiox9050454

Park C.Y., Lee J.H., Yoo J.H., Moon B.C., Choi M.S., Kang Y.H., Lee S.M., Kim H.S., Kang K.Y., Chung W.S., Lim C.O., Cho M.J. WRKY group IId transcription factors interact with calmodulin. *FEBS Lett*. 2005;579(6):1545-1550. doi 10.1016/j.febslet.2005.01.057

Park S.Y., Grabau E. Differential isoform expression and protein localization from alternatively spliced Apetala2 in peanut under drought stress. *J. Plant Physiol*. 2016;206:98-102. doi 10.1016/j.jplph.2016.09.007

Pastushkova L., Kashirina D.N., Brzhozovskiy A.G., Kononikhin A.S., Tiys E.S., Ivanisenko V.A., Koloteva M.I., Nikolaev E.N., Larina I.M. Evaluation of cardiovascular system state by urine proteome after manned space flight. *Acta Astronaut.* 2019;160:594-600. doi 10.1016/j.actaastro.2019.02.015

Pellegrineschi A., Reynolds M., Pacheco M., Brito R.M., Almeraya R., Yamaguchi-Shinozaki K., Hoisington D. Stress-induced expression in wheat of the *Arabidopsis thaliana* DREB1A gene delays water stress symptoms under greenhouse conditions. *Genome*. 2004;47(3):493-500. doi 10.1139/g03-140

Ranty B., Aldon D., Cotelle V., Galaud J.P., Thuleau P., Mazars C. Calcium sensors as key hubs in plant responses to biotic and abiotic stresses. *Front. Plant Sci*. 2016;7:327. doi 10.3389/fpls.2016.00327

Raza A., Charagh S., Karikari B., Sharif R., Yadav V., Mubarik M.S., Habib M., Zhuang Y., Zhang C., Chen H., Varshney R.K., Zhuang W. miRNAs for crop improvement. *Plant Physiol. Biochem*. 2023;201:107857. doi 10.1016/j.plaphy.2023.107857

Ren L., Zhang T., Wu H., Ge X., Wan H., Chen S., Li Z., Ma D., Wang A. Blocking IbmiR319a impacts plant architecture and reduces drought tolerance in sweet potato. *Genes* (*Basel*). 2022;13(3):404. doi 10.3390/genes13030404

Rogachev A.D., Alemasov N.A., Ivanisenko V.A., Ivanisenko N.V., Gaisler E.V., Oleshko O.S., Cheresiz S.V., Mishinov S.V., Stupak V.V., Pokrovsky A.G. Correlation of metabolic profiles of plasma and cerebrospinal fluid of high-grade glioma patients. *Metabolites.* 2021;11(3):133. doi 10.3390/metabo11030133

Saik O.V., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Ivanisenko V.A. Interactome of the hepatitis C virus: Literature mining with ANDSystem. *Virus Res.* 2016;218:40-48. doi 10.1016/j.virusres.2015.12.003

Saik O.V., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Bragina E.Y., Freidin M.B., Dosenko V.E., Zolotareva O.I., Choynzonov E.L., Hofestaedt R., Ivanisenko V.A. Search for new candidate genes involved in the comorbidity of asthma and hypertension based on automatic analysis

of scientific literature. *J. Integr. Bioinform.* 2018;15(4):20180054. doi 10.1515/jib-2018-0054

Saik O.V., Nimaev V.V., Usmonov D.B., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Lavrik I.N., Ivanisenko V.A. Prioritization of genes involved in endothelial cell apoptosis by their implication in lymphedema using an analysis of associative gene networks with ANDSystem. *BMC Med. Genomics*. 2019;12(Suppl. 2):47. doi 10.1186/s12920-019-0492-9

Saxena H., Negi H., Sharma B. Role of F-box E3-ubiquitin ligases in plant development and stress responses. *Plant Cell Rep*. 2023; 42(7):1133-1146. doi 10.1007/s00299-023-03023-8

Shamloo-Dashtpagerdi R., Shahriari A.G., Tahmasebi A., Vetukuri R.R. Potential role of the regulatory miR1119-MYC2 module in wheat (*Triticum aestivum* L.) drought tolerance. *Front. Plant Sci*. 2023;14: 1161245. doi 10.3389/fpls.2023.1161245

Shojaee S., Ravash R., Shiran B., Ebrahimie E. Meta-analysis highlights the key drought responsive genes in genes: *PEPC* and *TaSAG7* are hubs response networks. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2022;20(1): 127. doi 10.1186/s43141-022-00395-4

Srivastava R., Kumar R. The expanding roles of APETALA2/Ethylene Responsive Factors and their potential applications in crop improvement. *Brief. Funct. Genomics*. 2018;18(4):240-254. doi 10.1093/bfgp/elz001

Szlachtowska Z., Rurek M. Plant dehydrins and dehydrin-like proteins: characterization and participation in abiotic stress response. *Front. Plant Sci*. 2023;14:1213188. doi 10.3389/fpls.2023.1213188

Tokizawa M., Enomoto T., Chandnani R., Mora-Macías J., Burbridge C., Armenta-Medina A., Kobayashi Y., Yamamoto Y.Y., Koyama H., Kochian L.V. The transcription factors, STOP1 and TCP20, are required for root system architecture alterations in response to nitrate deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2023;120(35):e2300446120. doi 10.1073/pnas.2300446120

Virdi A.S., Pareek A., Singh P. Evidence for the possible involvement of calmodulin in regulation of steady state levels of Hsp90 family members (Hsp87 and Hsp85) in response to heat shock in sorghum. *Plant Signal. Behav*. 2011;6(3):393-399. doi 10.4161/psb.6.3.13867

Virdi A.S., Singh S., Singh P. Abiotic stress responses in plants: roles of calmodulin-regulated proteins. *Front. Plant Sci.* 2015;6:809. doi 10.3389/fpls.2015.00809

Volyanskaya A.R., Antropova E.A., Zubairova U.S., Demenkov P.S., Venzel A.S., Orlov Y.L., Makarova A.A., Ivanisenko T.V., Gorshkova T.A., Aglyamova A.R., Kolchanov N.A., Chen M., Ivanisenko V.A. Reconstruction and analysis of the gene regulatory network for cell wall function in *Arabidopsis thaliana* L. leaves in response to water deficit. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2023;27(8):1031-1041. doi 10.18699/VJGB-23-118

Wang H., Wang H. The miR156/SPL module, a regulatory hub and versatile toolbox, gears up crops for enhanced agronomic traits. *Mol. Plant.* 2015;8(5):677-688. doi 10.1016/j.molp.2015.01.008

Wang M.Y., Zhao P.M., Cheng H.Q., Han L.B., Wu X.M., Gao P., Wang H.Y., Yang C.L., Zhong N.Q., Zuo J.R., Xia G.X. The cotton transcription factor TCP14 functions in auxin-mediated epidermal cell differentiation and elongation. *Plant Physiol.* 2013;162(3): 1669-1680. doi 10.1104/pp.113.215673

Wang S., Zhang M. Small-molecule ribonucleic acid (RNA) OsamiR393 for improving rice tillering and application. 2011. https://patents.google.com/patent/CN102533760A/en?oq=CN102533760A

Wang X., Niu Y., Zheng Y. Multiple functions of MYB transcription factors in abiotic stress responses. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(11): 6125. doi 10.3390/ijms22116125

Wani S.H., Anand S., Singh B., Bohra A., Joshi R. WRKY transcription factors and plant defense responses: latest discoveries and future prospects. *Plant Cell Rep*. 2021;40(7):1071-1085. doi 10.1007/s00299-021-02691-8

Wei T., Guo D., Liu J. PtrMYB3, a R2R3-MYB transcription factor from *Poncirus trifoliata*, negatively regulates salt tolerance and hydrogen peroxide scavenging. *Antioxidants* (*Basel*). 2021;10(9): 1388. doi 10.3390/antiox10091388

Woodger F.J., Gubler F., Pogson B.J., Jacobsen J.V. A Mak-like kinase is a repressor of GAMYB in barley aleurone. *Plant J*. 2003;33(4): 707-717. doi 10.1046/j.1365-313x.2003.01663.x

Yang C., Li D., Mao D., Liu X., Ji C., Li X., Zhao X., Cheng Z., Chen C., Zhu L. Overexpression of microRNA319 impacts leaf morphogenesis and leads to enhanced cold tolerance in rice (*Oryza sativa* L.). *Plant Cell Environ*. 2013;36(12):2207-2218. doi 10.1111/pce.12130

Yang J., Zhang N., Mi X., Wu L., Ma R., Zhu X., Yao L., Jin X., Si H., Wang D. Identification of miR159s and their target genes and expression analysis under drought stress in potato. *Comput. Biol. Chem*. 2014;53(Part B):204-213. doi 10.1016/j.compbiolchem.2014.09.009

Yu T.F., Xu Z.S., Guo J.K., Wang Y.X., Abernathy B., Fu J.D., Chen X., Zhou Y.B., Chen M., Ye X.G., Ma Y.Z. Improved drought tolerance in wheat plants overexpressing a synthetic bacterial cold shock protein gene *SeCspA*. *Sci Rep*. 2017;7:44050. doi 10.1038/srep44050

Yu Y., Yu M., Zhang S., Song T., Zhang M., Zhou H., Wang Y., Xiang J., Zhang X. Transcriptomic identification of wheat AP2/ERF transcription factors and functional characterization of *TaERF-6-3A* in response to drought and salinity stresses. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23(6):3272. doi 10.3390/ijms23063272

Zhang F., Yang J., Zhang N., Wu J., Si H. Roles of microRNAs in abiotic stress response and characteristics regulation of plant. *Front. Plant Sci*. 2022;13:919243. doi 10.3389/fpls.2022.919243

Zhou Y., Zhang L., Yu J. Application of tomato miR156e-3p gene in improvement of tomato low-temperature resistance and plant overexpression vector. 2020. https://patents.google.com/patent/CN111705077B/en?oq=CN111705077B

Zolotareva O., Saik O.V., Königs C., Bragina E.Y., Goncharova I.A., Freidin M.B., Dosenko V.E., Ivanisenko V.A., Hofestädt R. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects. *Sci. Rep*. 2019;9(1):16302. doi 10.1038/s41598-019-52762-w

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 22.09.2024. После доработки 31.10.2024. Принята к публикации 02.11.2024.