Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(3):386-395
DOI 10.18699/VJ15.105

Механизмы регуляции передачи этиленового сигнала у растений

Е.В. Землянская[1, 2] ✉, Н.А. Омельянчук[1, 2], А.А. Ермаков[1], В.В. Миронова[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия
[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Фитогормон этилен регулирует широкий спектр физиологических процессов на разных этапах онтогенеза растений и ответов на воздействие различных стрессовых факторов. Среди прочих под его контролем находятся такие практически значимые характеристики сельскохозяйственных культур, как скорость созревания плодов и устойчивость растений к неблагоприятным условиям. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе действия этилена, на сегодняшний день является одним из основных вопросов биологии растений как с точки зрения фундаментальных исследований, так и для решения практических задач. Биосинтез этилена из аминокислоты метионина и основные этапы пути передачи его сигнала в клетке от мембранных рецепторов до эффекторных генов изучены достаточно детально, и результаты этих исследований представлены в виде многочисленных обзоров. Гораздо меньше известно о генетической регуляции данных процессов, хотя именно благодаря ей обеспечиваются быстрая и адекватная реакция растения на различные внутренние и внешние стимулы, а также разнообразие физиологических ответов растения на действие этилена. В обзоре обобщены данные о механизмах регуляции биосинтеза этилена и передачи его сигнала. Описываются ключевые факторы транскрипционной и посттрансляционной регуляции, контролирующие экспрессию и стабильность ключевых компонентов путей биосинтеза и передачи сигнала этилена, а также множественные обратные связи, дополняющие линейную модель сигнального пути. Особое внимание уделяется роли взаимодействия этилена с сигнальными путями других фитогормонов. Разные механизмы их взаимодействия проиллюстрированы на примере синергии или антагонизма этилена с ауксином, жасмонатами, цитокининами и брассиностероидами. Обсуждаются возможные молекулярные основы разнообразия физиологических ответов на этилен.

Ключевые слова: этилен; фитогормоны; морфогенез; путь передачи сигнала; регуляция транскрипции; посттрансляционная регуляция.

Regulatory mechanisms tuning ethylene signaling in plants

E.V. Zemlyanskaya[1, 2] ✉, N.A. Omelyanchuk[1, 2], A.A. Ermakov[1], V.V. Mironova[1, 2]

[1] Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia
[2] Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

The plant hormone ethylene regulates a wide range of physiological processes during plant development and coordinates diverse stress responses. Among others, ethylene controls practically important characteristics of agricultural crops such as fruit ripening rates and plant tolerance to stressful conditions. That is why understanding the molecular mechanisms underlying ethylene action is one of the basic issues in plant biology that is addressed in the context of both fundamental research and application in agriculture. Ethylene biosynthesis from methionine amino acid and the main points of its signaling pathway from membrane receptors to effector genes are studied in detail and widely reviewed. Much less is known about genetic regulation of these two processes, although this one ensures accurate plant reaction to endogenous and exogenous signals and the diversity of physiological responses to ethylene. This review summarizes data about regulatory mechanisms of ethylene biosynthesis and signaling. We report the key transcriptional and post-translational regulatory factors that control expression and stability of the main components of ethylene biosynthesis and signaling pathways, and describe multiple feedback loops supplementing the linear model of ethylene signaling. Particular attention is given to the role of hormonal crosstalk in the process. Different mechanisms of hormonal interaction are illustrated by synergy or antagonism of ethylene and auxin, jasmonates, cytokinins, brassinosteroids. Possible molecular bases of the diversity of physiological responses to ethylene are also discussed.

Key words: ethylene; plant hormone; morphogenesis; signaling pathway; transcriptional regulation; post-translational regulation.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:
Землянская Е.В., Омельянчук Н.А., Ермаков А.А., Миронова В.В. Механизмы регуляции передачи этиленового сигнала у растений. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(3):386-395. DOI 10.18699/VJ15.105

HOW TO CITE THIS ARTICLE:
Zemlyanskaya E.V., Omelyanchuk N.A., Ermakov A.A., Mironova V.V. Regulatory mechanisms tuning ethylene signaling in plants. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(3):386-395. DOI 10.18699/VJ15.105

REVIEW
Received 11.07.2015 г.
Accepted for publication 25.09.2015 г.
Online 15.12.2015 г.
© AUTHORS, 2015

✉ e-mail: ezemlyanskaya@bionet.nsc.ru

Исследование гормональной регуляции роста, развития и реакции на стресс является одной из фундаментальных проблем биологии растений. Фитогормон этилен исторически принято считать гормоном старения и стресса, однако он имеет гораздо более обширный спектр регуляторного действия. Этилен оказывает влияние на такие процессы, как ускорение прорастания семян, образование боковых корней и корневых волосков, эпинастию листьев, развитие цветов, созревание плодов, старение тканей, опадание листьев, а также контролирует развитие ответов на стрессовые воздействия (Abeles et al., 1992; McManus, 2012). Благодаря этому этилен (в виде этилен-продуцентов) и ингибиторы его действия широко используются в сельскохозяйственной практике. Каким же образом действие одного этого фитогормона обеспечивает реализацию настолько разнообразных физиологических ответов? В настоящее время охарактеризованы механизм биосинтеза этилена, а также линейный путь передачи его сигнала в клетке, однако эти знания не позволили выявить истоки наблюдаемого разнообразия. Ключ к его пониманию, несомненно, заключается в изучении механизмов молекулярно-генетической регуляции на каждом этапе функционирования этилена от биосинтеза и транспорта гормона до рецепции и трансдукции его сигнала компетентными клетками и активации в них специальных программ. Прогресс в понимании механизмов регуляции процессов биосинтеза, восприятия и передачи сигнала этилена во многом был достигнут на модельном растении *Arabidopsis thaliana* L. Благодаря легко детектируемой специфической реакции этиолированных проростков на обработку этиленом (так называемому «тройному ответу» – замедлению роста корня и гипокотиля в длину; радиальному набуханию гипокотиля; образованию апикальной петельки), были выделены нечувствительные к этилену мутанты, не проявляющие этой реакции (*ethylene insensitive*, *ein*), а также мутанты, демонстрирующие конститутивный «тройной ответ» (*constitutive triple response*, *ctr*), в том числе характеризующиеся сверхпродукцией этилена (*ethylene-overproducer*, *eto*) (Ecker, 1995). Именно исследование мутантов позволило выделить ключевые компоненты пути передачи этиленового сигнала и охарактеризовать некоторые элементы транскрипционной и посттрансляционной регуляции, контролирующие биосинтез этилена и передачу его сигнала. Тем не менее сложность и нелинейность регуляторных взаимодействий, которая в настоящее время очевидна, ограничивает возможности использования классических молекулярно-генетических методов. В этой ситуации перспективным представляется использование современных полногеномных подходов (RNA-seq, ChIP-seq) и методов анализа *in silico*. Цель данного обзора – изложение существующих знаний о механизмах регуляции биосинтеза этилена, передачи сигнала этилена между органами растения и трансдукции этого сигнала в клетке.

Этапы биосинтеза этилена и способы его регуляции

Этилен синтезируют все растения, за исключением водорослей, при этом способностью к синтезу этилена обладают практически все клетки растения. Последовательность реакций биосинтеза этилена была определена в ходе изучения этого процесса в тканях плодов яблони в 70-х годах прошлого века (McKeon, Yang, 1987). Дальнейшие исследования выявили аналогичный механизм синтеза этилена в других растениях (рис, томат, горох, арабидопсис и др.), доказав, таким образом, его универсальность. Предшественником этилена в растениях является аминокислота метионин. Под действием фермента SAM-синтетазы метионин переходит в активную форму (S-аденозилметионин, SAM) и служит субстратом для цитоплазматического фермента АЦК-синтазы, которая превращает SAM в 1-аминоциклопропан-1-карбоновую кислоту (АЦК) (рис. 1). Второй продукт реакции образования АЦК – 5’-метилтиоаденозин – вовлекается в цикл Янга и в результате серии последовательных реакций восстанавливается до метионина (Murr, Yang, 1975). АЦК является непосредственным предшественником этилена в растениях – этилен образуется в результате окисления АЦК ферментом АЦК-оксидазой в присутствии кислорода. Основным регуляторным узлом биосинтеза этилена считается стадия образования АЦК (Yang, Hoffman, 1984). Контроль осуществляется как на уровне регуляции транскрипции генов АЦК-синтаз, которые экспрессируются только в присутствии индукторов, так и на уровне стабильности самих ферментов (рис. 1).

Гены АЦК-синтаз у растений представлены мультигенным семейством. Так, в геноме *A. thaliana* охарактеризованы девять генов АЦК-синтаз (*ACS*), восемь из которых кодируют функциональные ферменты, один – неактивную форму (Yamagami et al., 2003). Гормональные факторы, онтогенетические сигналы, механические, физические, химические стимулы, а также воздействие патогенов способны индуцировать экспрессию генов АЦК-синтаз и таким образом модулировать уровень синтеза этилена (Van de Poel, Van Der Straeten, 2014). Однако молекулярные механизмы индукции различных паралогов, по-видимому, неодинаковы: они отвечают на разные внутренние и внешние стимулы, а также характеризуются тканеспецифической экспрессией (Tsuchisaka, Theologis, 2004). Важную роль в процессе регуляции биосинтеза этилена играет посттрансляционная регуляция активности генов АЦК-синтаз посредством убиквитин-зависимой деградации этих ферментов, что позволяет поддерживать низкий уровень этилена в нормальных условиях. Этот процесс опосредуют E3-лигазы (например, ETO1, EOL1/2, XBAT32), взаимодействующие, за редким исключением, с некаталитическим C-терминальным доменом АЦК-синтаз, причем для каждого изофермента характерен свой спектр инициирующих его деградацию E3-лигаз (Lyzenga, Stone, 2012; Xiong et al., 2014). К сожалению, полной картины, описывающей молекулярные механизмы регуляции различных гомологов АЦК-синтаз в ответ на воздействие разных факторов, в настоящее время нет. Более или менее охарактеризованы лишь отдельные компоненты этой регуляторной сети. В частности, описано участие протеинкиназ MAPK каскада в индукции биосинтеза этилена под воздействием биотического стресса. На примере *A. thaliana* показано, что протеинкиназы MPK3 и MPK6 стабилизируют АЦК-синтазы ACS2 и ACS6 путем фосфорилирования специфических сайтов C-терминального

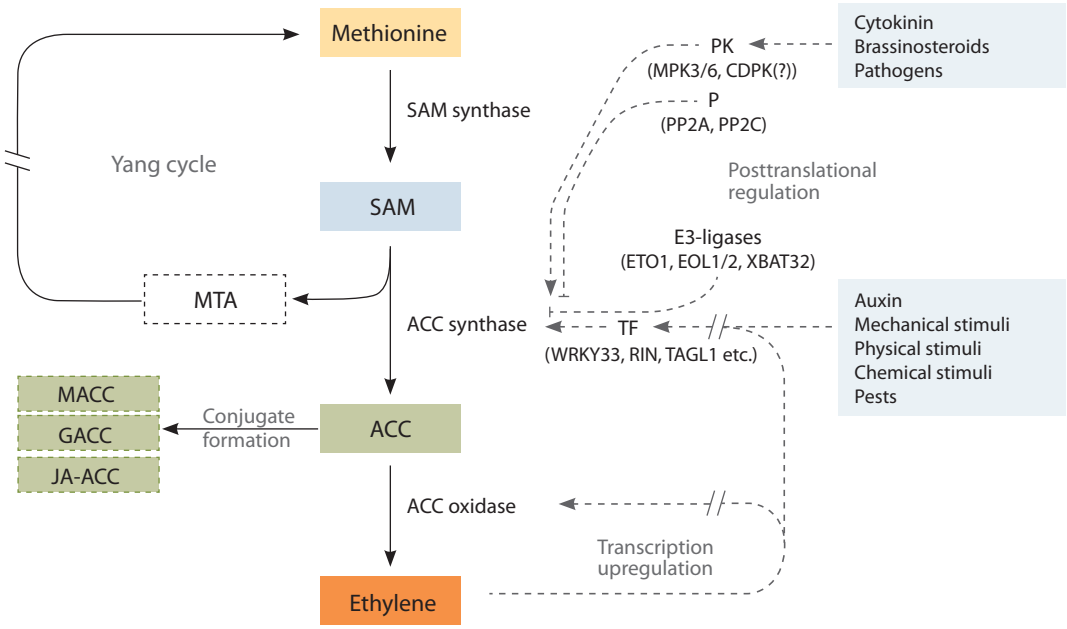

Fig. 1. Schematic presentation of ethylene biosynthesis and its regulation.
PK, protein kinases; TF; transcription factors; P, phosphatases.

домена, защищая, таким образом, фермент от протеасомной деградации (Han et al., 2010). Эта стабилизация обратима путем дефосфорилирования, которое опосредуют фосфатазы PP2A и PP2C (Skottke et al., 2011; Ludwikówa et al., 2014). Кроме стабилизации ферментов биосинтеза, протеинкиназы MPK3 и MPK6 также индуцируют транскрипцию генов *ACS2* и *ACS6* путем активации транскрипционного фактора (ТФ) WRKY33 (Li et al., 2012). Ферменты МАРК каскада, вероятно, могут участвовать в передаче сигнала других индукторов синтеза этилена, в частности, при низкотемпературном стрессе (Zhao et al., 2013). Индукция биосинтеза этилена некоторыми фитогормонами (цитокинины и брассиностероиды) также осуществляется путем стабилизации АЦК-синтаз (ACS5 и ACS9 в случае указанных гормонов) (Chae et al., 2003; Hansen et al., 2009). Показано, что АЦК-синтазы ACS5 и ACS9 содержат сайты фосфорилирования протеинкиназ CDPK, но их функциональная роль в стабилизации ферментов пока не подтверждена. Описан также ряд молекулярных компонентов, регулирующих биосинтез этилена при созревании плодов на уровне транскрипции (Karlova et al., 2014), среди них ТФ томата TAGL1 (Itkin et al., 2009) и RIN (Vrebalov et al., 2002; Ito et al., 2008), стимулирующие транскрипцию генов *ACS2* и *ACS4*. Стоит отметить, что помимо упомянутых выше в растении могут существовать дополнительные механизмы регуляции образования АЦК. В частности, известно, что *in planta* АЦК преобразуется в три различные производные, и вполне вероятно, что подобное преобразование может контролировать количество АЦК, доступное для синтеза этилена, что подтверждается результатами математического моделирования этого процесса (Van de Poel et al., 2014). Иногда образование АЦК-синтазы не является лимитирующим фактором биосинтеза этилена, например, после достижения максимального уровня его продукции при созревании плодов томата, когда ключевым регулятором синтеза этилена становится содержание АЦК-оксидазы (Van de Poel et al., 2012). Ранее предполагалось, что гены, кодирующие этот фермент, экспрессируются конститутивно. Однако в настоящее время доказано, что образование АЦК-оксидаз регулируется на транскрипционном уровне и может служить дополнительным регулятором биосинтеза этилена (Rudus et al., 2013). АЦК-оксидазы в геноме растений представлены мультигенным семейством, их экспрессия регулируется этиленом (De Paepe et al., 2004). На основании результатов анализа *in silico* предполагается существование посттрансляционной регуляции активности АЦК-оксидаз (Van de Poel et al., 2014).

Механизмы транспорта и дистанционное действие этилена

Транспорт фитогормонов – важное звено цепи передачи гормонального сигнала. Он обеспечивает перераспределение концентрации фитогормона, а также возможность его действия на значительном удалении от места синтеза. Этилен является единственным газообразным гормоном растений, и его транспорт не требует специализированных механизмов – газ свободно диффундирует из клетки в клетку. Кроме того, выделяясь из растения в окружающую среду, этилен обеспечивает передачу сигналов между растениями. С другой стороны, дистанционное действие этилена достигается благодаря транспорту его предшественника, АЦК, который можно рассматривать как неактивную транспортную форму этилена (Van de Poel, Van Der Straeten, 2014). Транспорт АЦК осуществляется, как правило, по сосудистым тканям. Ярким примером служит эпинастия листьев при гипоксии корней у томата. Синтезируемый в ответ на неблагоприятное воздействие АЦК не окисляется в корне в условиях дефицита кислорода, а по ксилеме транспортируется к листьям, где

окисляется с образованием этилена. Стоит отметить, что в данном случае важным фактором, обеспечивающим дистанционное действие этилена, наряду с транспортом АЦК, является дифференциальная экспрессия генов АЦК-синтазы в корне и АЦК-оксидазы в листьях. Кроме того, дифференциальная экспрессия этих генов играет важную роль в среднем и дальнем транспорте АЦК в процессе развития (Gallie et al., 2009; Dugardeyn et al., 2008). Помимо транспорта по ксилеме показана возможность транспорта АЦК по флоэме (Van de Poel, Van Der Straeten, 2014). К сожалению, молекулярный механизм транспорта АЦК в настоящее время неясен. Известно о существовании направленного внутриклеточного транспорта АЦК, который, как полагают, осуществляют транспортеры неполярных аминокислот, в том числе транспортер HLT1 (Shin et al., 2015).

Молекулярно-генетические механизмы рецепции и трансдукции сигнала этилена

Этилен воспринимается компетентными клетками и активирует цепочку посредников, которые передают гормональный сигнал и запускают реакцию ответа на гормон (Merchante et al., 2013; Cho, Yoo, 2015). Действующая модель восприятия и передачи сигнала этилена представляет собой линейный сигнальный путь и включает в качестве последовательных звеньев (1) рецепторные гистидин-киназы, (2) серин-треониновую протеинкиназу CTR1, (3) мембранный белок EIN2 и (4) ТФ семейств EIN3/EIL и AP2/ERF (рис. 2). Гомологичные сигнальные гены были выявлены у томата и риса, что свидетельствует об универсальности механизма рецепции и трансдукции сигнала этилена у высших растений (Giovannoni, 2007; Rzewuski, Suter, 2008).

Рецепторы этилена. Связывание лиганда. Восприятие этилена начинается с его связывания с рецепторами, которые локализованы в мембране эндоплазматического ретикулума (ЭР) и аппарата Гольджи (АГ) (Dong et al., 2008). Необычная внутриклеточная локализация рецепторов не препятствует восприятию гормона, поскольку газообразный этилен свободно диффундирует в водной и липидной среде. В структуре этиленовых рецепторов выделяют три основных блока (Lacey, Binder, 2014). Консервативный N-терминальный трансмембранный домен рецепторов содержит этилен-связывающий активный сайт. С-терминальные гистидинкиназный и акцепторный домены сходны по структуре с бактериальными двухкомпонентными регуляторами и так же, как и последние, способны к аутофосфорилированию. Между N-и С-терминальными структурами расположен GAF домен, регулирующий гетеромерные взаимодействия рецепторов (Liu, Wen, 2012a). У *A. thaliana* выявлены пять генов этиленовых рецепторов, которые подразделяют на два подсемейства на основании гомологии последовательностей (Lacey, Binder, 2014). Подсемейство *ETR1*-like включает гены *ETHYLENE RECEPTOR1* (*ETR1*) и *ETHYLENE RESPONSE SENSOR1* (*ERS1*), к подсемейству *ETR2*-like относят гены *ETR2*, *ERS2* и *EIN4*. Пять изоформ рецепторов по-разному преобразуют сигнал этилена, а дифференциальная экспрессия паралогов обеспечивает специфический паттерн представленности изоформ в зависимости от ткани и стадии развития (Kendrick, Chang, 2008). Рецепторы этилена контролируют этиленовый ответ по принципу негативной регуляции: в отсутствие этилена рецептор находится в активном состоянии, подавляя развитие ответа, тогда как связывание этилена инактивирует рецептор, разрешая ответ (Stepanova, Alonso, 2009). У *A. thaliana* основной функциональной изоформой является ETR1, механизм его действия наиболее изучен. Этилен связывается с рецептором ETR1 в присутствии ионов Cu^{2+}, транспортером которых является АТФаза RAN1, локализованная в мембране АГ. Существуют также дополнительные регуляторы, более тонко контролирующие восприятие этиленового сигнала. Так, мембранный белок REVERSION TO ETHYLENE SENSITIVITY1 (RTE1) стабилизирует рецептор ETR1 и активирует его даже в присутствии этилена. Удаление комплекса рецептор/лиганд происходит в результате деградации рецептора, что показано на примере ETR1 и ETR2 *A. thaliana* (Chen et al., 2007; Shakeel et al., 2015).

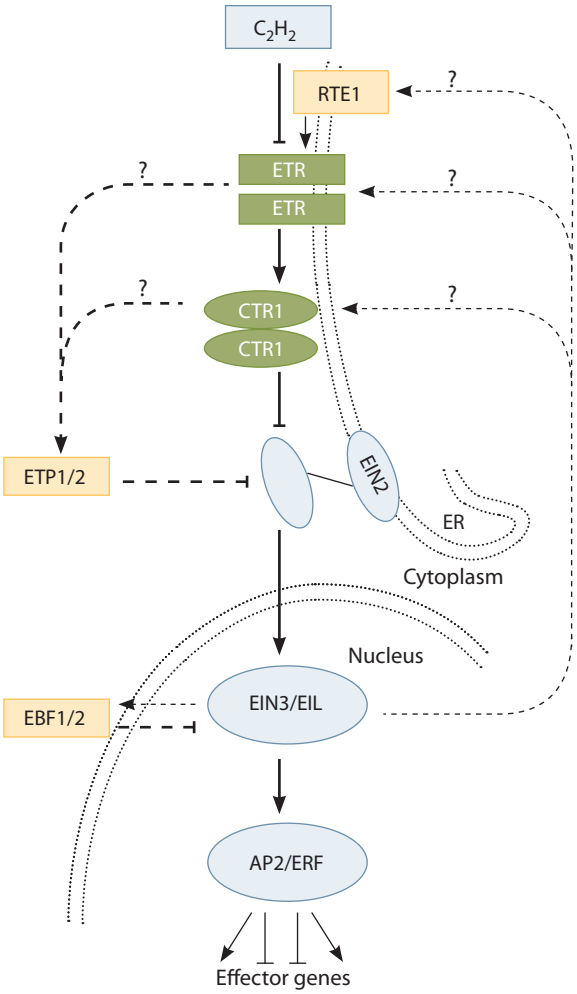

Fig. 2. Schematic presentation of ethylene signal transduction in the cell. Bold lines indicate the linear pathway of ethylene signal transduction. Bold dashed lines indicate the posttranslational regulation of protein stability. Fine dashed lines: transcription regulation feedback loops. ER, endoplasmic reticulum; ?, presumed regulatory interactions.

В силу негативной регуляции рецепторами ответа на этилен в результате деградации рецепторов происходит пролонгирование действия этилена (Kevany et al., 2007). Для устранения избыточного количества фитогормона не существует специальных систем инактивации, газ выводится в окружающее пространство путем диффузии.

Линейный путь трансдукции этиленового сигнала. Негативный контроль этиленового ответа рецепторами достигается путем активации серин-треониновой киназы CTR1, которая подавляет каскадную реакцию ответа на этилен. В настоящее время считается, что основным фактором, обеспечивающим коммуникацию этих регуляторов, являются их физическое взаимодействие и ассоциированные с ним конформационные изменения белков (Ju, Chang, 2012). Рецепторы этилена способны формировать контакты и с другими компонентами сигнального пути (в частности с EIN2). В активной конформации (в отсутствие этилена) CTR1 связывается с белком EIN2, положительным регулятором этиленового ответа, локализованным, как и рецепторы, в мембране ЭР и АГ, и фосфорилирует его цитоплазматический С-терминальный домен (Ju et al., 2012). Это приводит к инактивации EIN2 и предотвращает развитие этиленового ответа. Связывание этилена рецепторами инактивирует CTR1, в результате прекращается фосфорилирование EIN2. Далее происходят процессы дефосфорилирования EIN2 и протеолитического отщепления его С-терминального домена (EIN2C) (Qiao et al., 2012), который активирует ТФ семейства EIN3/EIL, стабилизируя эти короткоживущие белки прямо или опосредованно (An et al., 2010; Li et al., 2015).

Транскрипционный каскад. Первичный и вторичный ответы. Транскрипционные факторы семейства EIN3/EIL контролируют дальнейшее развитие транскрипционного ответа на этилен, причем ключевым регулятором на этом уровне является ТФ EIN3. Он активирует транскрипцию генов первичного ответа (или так называемых «ранних» генов). Среди них имеются эффекторные гены, белковые продукты которых вызывают физиологическую реакцию на этилен (например *HLS1*, *PIF3*), а также гены, кодирующие ТФ семейства AP2/ERF (An et al., 2012; Chang et al., 2013). Кроме того, EIN3 является одним из регуляторов развития этиленового ответа по принципу обратной связи и служит важным звеном взаимодействия с сигнальными путями других фитогормонов, о чем более подробно будет сказано в следующих разделах. По результатам анализа данных ChIP-seq, у *A. thaliana* выявлено более тысячи генов – потенциальных мишеней EIN3 (Chang et al., 2013). Стоит отметить, что EIN3 является преимущественно активатором транскрипции, однако в некоторых случаях (*SID2*, *CBF3*) этот ТФ негативно регулирует транскрипцию гена-мишени. ТФ EIN3 контролирует транскрипцию генов, связываясь с так называемым EBS сайтом (EIN3-binding site) в их промоторах. На основании исследований сайта связывания белка TEIL табака (близкого гомолога ТФ EIN3 *A. thaliana*) методом SELEX была предложена консенсусная последовательность для сайта EBS – A[T/C]G[A/T]A[T/C]CT (Kosugi, Ohashi, 2000). Однако специфическое связывание ТФ с EBS не всегда достаточно для изменения уровня транскрипции гена (Chang et al., 2013). Вероятно, в этих случаях привлекаются транскрипционные корегуляторы, контролируемые дополнительными пространственно-временными стимулами. Ранее уже было сказано, что EIN3 активирует транскрипцию генов, кодирующих ТФ семейства AP2/ERF. Эти ТФ, представленные только у растений, характеризуются наличием высоко консервативного ДНК-связывающего AP2 домена и могут активировать или подавлять транскрипцию контролируемых ими генов, связываясь со специфическим сайтом в их промоторе (Riechmann et al., 2000). Изменяя экспрессию своих мишеней (так называемых «поздних» генов этиленового ответа), эти ТФ обеспечивают развитие транскрипционного каскада и, как следствие, вторичного физиологического ответа (Solano et al., 1998). Сайт связывания ERF, так называемый GCC-бокс, представляет собой цис-элемент с консенсусной последовательностью GCCGCC, при этом структура фланкирующих районов может влиять на способность ТФ связывать GCC-бокс (Ohme-Takagi, Shinshi, 1995; Pirrello et al., 2012). В работе О.А. Черных с коллегами (2014) на основании анализа *in silico* была выдвинута гипотеза о том, что активация экспрессии гена происходит преимущественно при локализации GCC-бокса в антисмысловой цепи относительно транскрибируемой последовательности. С другой стороны, характер изменения транскрипции может быть связан с природой ТФ, которые могут функционировать как активаторы (AtERF1, AtERF2 и AtERF5) или ингибиторы (AtERF3 и AtERF4) GCC-бокс-зависимой транскрипции (Fujimoto et al., 2000).

Регуляция по принципу прямой и обратной связи. Описанный линейный путь передачи сигнала этилена дополняют нелинейные регуляторные взаимодействия, включающие контроль стабильности белков, а также обратные связи, в результате чего формируется гораздо более сложная регуляторная сеть (рис. 2) (Zhao, Guo, 2011). Так, белки – позитивные регуляторы этиленового ответа, EIN2 и EIN3/EIL1, подвергаются убиквитин-зависимой деградации. Этот процесс, запускаемый F-box белками ETP1/2 и EBF1/2 соответственно, регулируется этиленом и обеспечивает быстрое прекращение ответа в отсутствие стимула. Предполагается, что рецепторы этилена или CTR1 могут стабилизировать белки ETP1/2, которые опосредуют протеасомную деградацию EIN2 (Stepanova, Alonso, 2009). Белок EBF2, в свою очередь, является частью отрицательной обратной связи, так как кодирующий его ген является мишенью ТФ EIN3/EIL1 (Konishi, Yanagisawa, 2008). Формирование петель отрицательной обратной связи позволяет системе быстро адаптироваться к меняющимся условиям и поддерживать гомеостаз. Предполагается, что ТФ EIN3/EIL1 могут регулировать транскрипцию целого ряда генов, осуществляющих регуляцию этиленового ответа по принципу обратной связи. Потенциальными мишенями этих ТФ являются такие негативные регуляторы, как гены рецепторов этилена (*ETR2*, *ERS1/2*), *CTR1*, *RTE1* (Chang et al., 2013). Кроме того, существуют более длинные петли положительной обратной связи. Так, мишенями этилен-зависимых ТФ являются гены, кодирующие ферменты биосинтеза этилена (см. рис. 1) (Chang et al., 2013). В связи со сложностью регуляторных взаимодействий возрас-

тает роль использования биоинформатических методов для исследования динамики нелинейных сетей (Voß et al., 2014). В частности, для *A. thaliana* предпринимались попытки создания динамических моделей сигнального пути этилена и генного ответа на его воздействие, позволяющих, в частности, моделировать ответ на различные концентрации и временные режимы действия этилена (Díaz, Álvarez-Buylla, 2006).

Взаимодействие с сигнальными путями других фитогормонов

Фитогормоны, как правило, регулируют процессы роста и морфогенеза, а также развитие ответа на стрессовые воздействия не автономно, а совместно (Gazzarrini, McCourt, 2003). Так, физиологические и молекулярно-генетические исследования, а также исследования с применением методов микрочипов и секвенирования транскриптома выявили широкий спектр взаимодействий между этиленом и ауксином, цитокининами, брассиностероидами, жасмонатами, абсцизовой кислотой и другими гормонами (Кудрякова и др., 2001; Zhao, Guo, 2011; Zhu, Lee, 2015). Взаимодействие фитогормонов может осуществляться на уровне их метаболизма, транспорта, а также трансдукции гормонального сигнала. В результате взаимодействия путей передачи сигналов фитогормонов образуются сложные генные и белковые сети (Stepanova et al., 2007). В данном разделе мы ограничимся описанием основных, наиболее полно охарактеризованных узлов пересечения сигнальных путей этилена и других фитогормонов, а также проиллюстрируем разные типы их взаимодействия.

Этилен и ауксин. Транскрипционная регуляция на уровне биосинтеза. Концентрация ауксина в клетке определяет пути ее дифференцировки и способность к росту и делению (Takatsuka, Umeda, 2014). Свойство этилена модулировать действие ауксина на уровне его биосинтеза и транспорта известно достаточно давно и обусловливает широкий спектр физиологических проявлений в различных органах и тканях растения (Muday et al., 2012). Наиболее ярким примером такого взаимодействия является механизм, лежащий в основе эффекта подавления роста корня под воздействием этилена у *A. thaliana*. Определенная концентрация ауксина в зоне элонгации корня индуцирует его рост. Этилен вызывает активацию генов биосинтеза предшественника ауксина – триптофана – и самого ауксина (*ASA1*/*WEI2*/*TIR7*; *ASB1*/*WEI7*; *TAA1*/*WEI8*) (Stepanova et al., 2005; Ruzicka et al., 2007; Swarup et al., 2007), что приводит к повышению концентрации последнего в меристеме корня. Далее «дополнительный» ауксин транспортируется в зону элонгации (благодаря этилен-зависимому синтезу транспортеров ауксина AUX1 и PIN2/EIR1), где повышение его концентрации приводит к подавлению элонгации клеток. Поскольку повышенные концентрации ауксина, в свою очередь, способны индуцировать синтез этилена путем активации транскрипции гена АЦК-синтазы *ACS4* (Abel et al., 1995; Tsuchisaka, Theologis, 2004), такая реципрокная регуляция обеспечивает контроль действия ауксина в корне по принципу обратной связи. С перераспределением концентрации ауксина, по-видимому, связаны и такие эффекты этилена, как подавление формирования боковых корней, влияние на гравитропизм, укорочение гипокотиля и формирование апикальной петельки (Lewis et al., 2011). Помимо упомянутых выше AUX1 и PIN2/EIR1, показано, что этилен усиливает транскрипцию генов, кодирующих транспортеры ауксина PIN1, PIN4 (Ruzicka et al., 2007) и PIN7 (Lewis et al., 2011). Обсуждается также роль CTR1 как локального ингибитора биосинтеза ауксина при формировании корневых волосков (Ikeda et al., 2009).

Этилен и жасмонаты. Транскрипционная регуляция на уровне трансдукции сигнала. Этилен и жасмонаты можно привести в качестве примера взаимодействия фитогормонов на уровне трансдукции сигнала в клетке, когда компоненты одного сигнального пути влияют на активность ТФ другого сигнального пути, таким образом изменяя уровень транскрипции их генов-мишеней (Zhu, Lee, 2015). Эти фитогормоны действуют синергически и взаимозависимо при реализации защитных ответов на воздействие патогенов. Так, транскрипция гена *PDF1.2*, продукт которого обеспечивает противомикробную защиту растения, слабо активируется в результате воздействия этилена или жасминовой кислоты, но в значительной степени индуцируется комбинацией обоих гормонов. Экспрессия гена *PDF1.2* находится под контролем ТФ семейства AP2/ERF ERF1 и ORA59, синтез которых, в свою очередь, контролирует ТФ EIN3 (Lorenzo et al., 2003; Pre et al., 2008; Zarei et al., 2011). Прямой молекулярной связкой сигнальных путей двух фитогормонов являются ТФ EIN3 и элемент сигнального пути жасмонатов, белок JAZ, который способен инактивировать ТФ EIN3/EIL1, привлекая HDA6 в качестве корепрессора. Под действием жасмонатов белок JAZ деградирует, в результате снижается взаимодействие между HDA6 и EIN3/EIL1 и возрастает транскрипционная активность последнего (Zhu et al., 2011). Сходный механизм взаимодействия реализуется при пересечении сигнальных путей этилена и гиббереллинов (An et al., 2012).

Регуляция стабильности белков при взаимодействии сигнальных путей. Контролируемая деградация белков сигнального пути является важным фактором регуляции этиленового ответа и также может служить мишенью для других фитогормонов. Так, цитокинины и брассиностероиды активируют биосинтез этилена посредством стабилизации АЦК-синтаз ACS5 и ACS9 (Cary et al., 1995; Vogel et al., 1998; Chae et al., 2003; Wang et al., 2004). Предполагается также, что инактивация этилен-зависимого образования апикальной петельки у *A. thaliana* в результате воздействия жасмонатов происходит благодаря активации экспрессии *EBF1* жасмонат-зависимым ТФ MYC2, что, в свою очередь, индуцирует протеасомную деградацию положительного регулятора этиленового ответа EIN3. Хотя в качестве альтернативного объяснения влияния жасмонатов на этилен-зависимое образование апикальной петельки не исключается возможность инактивации EIN3 в результате прямого взаимодействия с ТФ MYC2 (Zhang et al., 2014b).

Молекулярные основы разнообразия физиологических ответов на этилен

Итак, каким же образом действие этилена обеспечивает наблюдаемое разнообразие физиологических ответов?

Начнем с того, что способностью к синтезу этилена обладают практически все клетки растения, однако, благодаря индуцибельному характеру его биосинтеза, при нормальных условиях уровень этилена обычно низкий, за исключением зон повышенного образования этилена, распределение которых может изменяться в онтогенезе или в результате внешних воздействий. Так, у ювенильного растения этилен синтезируется главным образом в меристематических тканях, в дальнейшем наибольшее количество этилена образуют созревающие плоды. Биосинтез этилена также резко усиливается при стрессовых воздействиях на растение. При этом кинетика образования этилена, а также количество синтезированного фитогормона под действием различных внутренних и внешних стимулов неодинаковы (Li et al., 2012). Выделяется несколько факторов, существование которых гипотетически может объяснить эти явления. Во-первых, многоуровневая регуляция образования ферментов биосинтеза этилена (АЦК-синтазы и АЦК-оксидазы) обеспечивает существование альтернативных точек приложения контролирующего воздействия (например, на транскрипционном или посттрансляционном уровне). Во-вторых, ферменты биосинтеза этилена кодируются мультигенными семействами. Для паралогов характерна дифференциальная экспрессия в пространстве и времени, а изоферменты (представляющие собой гомодимеры) различаются по своим свойствам и синтезируются в ответ на разные стимулы. Более того, пересечение паттернов экспрессии различных паралогов в пространстве и времени свидетельствует о возможности одновременного присутствия в клетке различных изоферментов, для большинства которых показана функциональная гетеродимеризация *in vitro* и *in planta* (Tsuchisaka et al., 2009). Таким образом, формируется уникальная композиция ферментативных комплексов, потенциально позволяющая осуществлять более тонкую регуляцию синтеза этилена. Еще одним объяснением наблюдаемых в онтогенезе паттернов образования этилена может служить существование различных механизмов регуляции его биосинтеза. Например, как минимум два последовательно действующих механизма предложены для регуляции биосинтеза этилена при созревании климактерических плодов (системы биосинтеза 1 и 2). При переходе от одной к другой по мере созревания плодов происходит переключение с аутоингибирования на аутостимуляцию биосинтеза этилена (Alexander, Grierson, 2002). На уровне восприятия сигнала этилена клеткой причиной разнообразия ответов на этилен может быть его дозозависимый характер, что подтверждается, в частности, в экспериментах с привлечением математического моделирования (Díaz, Álvarez-Buylla, 2006), а также неодинаковая чувствительность клеток к этилену. На молекулярном уровне этот вопрос изучен недостаточно глубоко, однако предполагается роль дифференциальной экспрессии паралогов рецепторов этилена и гетеродимеризации их белковых продуктов (Liu, Wen, 2012b). Принимая во внимание тот факт, что транскрипционный ответ, запускаемый этиленом, различается в разных тканях и на разных стадиях развития, но контролируется лишь двумя ключевыми факторами (EIN3 и EIL1), имеющими критическое значение для развития этиленового ответа (Alonso et al., 2003), очевидно, что на этой и более поздних стадиях должна осуществляться дополнительная регуляция. В частности, в соответствии с результатами анализа данных RNA-seq, временная динамика этилен-индуцированной транскрипционной активности представляет собой четыре последовательно развивающиеся волны, причем развитие каждой из них находится под контролем ТФ EIN3, что предполагает существование нескольких уровней транскрипционного контроля (Chang et al., 2013). Кроме того, этиленовый ответ модулируется дополнительными пространственно-временными информационно-обогащенными сигналами, в частности, сигналами других фитогормонов, которые «направляют» развитие ответа «в нужную сторону». Эти взаимодействия могут быть весьма сложными и включать пересечение более чем двух регуляторных контуров. Так, сигнальные пути ауксина, этилена и цитокининов объединены пептидом POLARIS (PLS), который подавляет этиленовый и цитокининовый ответ и позитивно регулирует гомеостаз и транспорт ауксина (Chilley et al., 2006). Брассиностероиды в синергии с ауксином индуцируют синтез этилена (Joo et al., 2006). Кроме этого, в настоящее время получены веские доводы в пользу существования альтернативных сигнальных путей этилена (Zhang et al., 2014a).

Фитогормон этилен регулирует широкий спектр физиологических процессов, включая реакции на стрессовые воздействия, и инициирует огромное разнообразие ответов растения на различные внутренние и внешние стимулы. В основе этих процессов – функционирование многофакторной системы регуляции, которая работает на каждом этапе функционирования этилена. Исследования последнего десятилетия, в том числе с использованием современных молекулярных и биоинформатических методов, позволили продвинуться в понимании механизмов биосинтеза и передачи сигнала этилена и принципов их регуляции, однако все еще остается много вопросов. Среди них – выявление новых регуляторных элементов, взаимодействие между различными регуляторными контурами, поиск и описание альтернативных путей передачи сигнала, установление связи сигнальной системы этилена с онтогенетическими программами и стрессовыми сигналами. Дальнейшее изучение этих вопросов поможет глубже понять механизмы функционирования этого гормона.

Acknowledgments

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project 15-34-20870, and State Budgeted Project 0324-2015-0003).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

Abel S., Nguyen M.D., Chow W., Theologis A. ACS4, a primary indole-acetic acid-responsive gene encoding 1-aminocyclopropane-1-carboxylate synthase in *Arabidopsis thaliana*: structural characterization, expression in *Escherichia coli*, and expression characteristics in response to auxin [corrected]. J. Biol. Chem. 1995;270(32): 19093-19099.

Abeles F.B., Morgan P.W., Saltveit M.E. Ethylene in plant biology. San Diego: Acad. Press, 1992.

Alexander L., Grierson D. Ethylene biosynthesis and action in tomato: a model for climacteric fruit ripening. J. Exp. Bot. 2002;53(377): 2039-2055.

Alonso J.M., Stepanova A.N., Solano R., Wisman E., Ferrari S., Ausubel F.M., Ecker J.R. Five components of the ethylene-response pathway identified in a screen for weak ethylene-insensitive mutants in *Arabidopsis*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003;100(5):2992-2997.

An F., Zhang X., Zhu Z., Ji Y., He W., Jiang Z., Li M., Guo H. Coordinated regulation of apical hook development by gibberellins and ethylene in etiolated *Arabidopsis* seedlings. Cell Res. 2012;22(5): 915-927. DOI 10.1038/cr.2012.29

An F., Zhao Q., Ji Y., Li W., Jiang Z., Yu X., Zhang C., Han Y., He W., Liu Y., Zhang S., Ecker J.R., Guo H. Ethylene-induced stabilization of ETHYLENE-INSENSITIVE3 and EIN3-LIKE1 is mediated by proteasomal degradation of EIN3 binding F-box 1 and 2 that requires EIN2 in *Arabidopsis*. Plant Cell. 2010;22(7):2384-2401. DOI 10.1105/tpc.110.076588

Cary A.J., Liu W., Howell S.H. Cytokinin action is coupled to ethylene in its effects on the inhibition of root and hypocotyl elongation in *Arabidopsis thaliana* seedlings. Plant Physiol. 1995;107(4):1075-1082. DOI 10.1104/pp.107.4.1075

Chae H.S., Faure F., Kieber J.J. The *eto1*, *eto2* and *eto3* mutations and cytokinin treatment increase ethylene biosynthesis in *Arabidopsis* by increasing the stability of the ACS protein. Plant Cell. 2003; 15(2):545-559. DOI 10.1105/tpc.006882

Chang K.N., Zhong S., Weirauch M.T., Hon G., Pelizzola M., Li H., Huang S.S.C., Schmitz R.J., Urich M.A., Kuo D., Nery J.R., Qiao H., Yang A., Jamali A., Chen H., Ideker T., Ren B., Bar-Joseph Z., Hughes T.R., Ecker J.R. Temporal transcriptional response to ethylene gas drives growth hormone cross-regulation in *Arabidopsis*. eLife. 2013;2:e00675. DOI 10.7554/eLife.00675

Chen Y.F., Shakeel S.N., Bowers J., Zhao X.C., Etheridge N., Schaller G.E. Ligand-induced degradation of the ethylene receptor ETR2. J. Biol. Chem. 2007;282(34):24752-24758.

Chernykh O.A., Levitsky V.G., Omelyanchuk N.A., Mironova V.V. Computational analysis and functional annotation of AP2/ERF translocation factor binding sites in *Arabidopsis thaliana* L. genome. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2014;18(4/2):887-897.

Chilley P.M., Casson S.A., Tarkowski P., Hawkins N., Wang K.L., Hussey P.J., Beale M., Ecker J.R., Sandberg G.K., Lindsey K. The POLARIS peptide of *Arabidopsis* regulates auxin transport and root growth via effects on ethylene signaling. Plant Cell. 2006;18(11): 3058-3072.

Cho Y.H., Yoo S.D. Novel connections and gaps in ethylene signaling from the ER membrane to the nucleus. Front. Plant Sci. 2015;5:733. DOI 10.3389/fpls.2014.00733

De Paepe A., Vuylsteke M., Van Hummelen P., Zabeau M., Van Der Straeten D. Transcriptional profiling by cDNA-AFLP and microarray analysis reveals novel insights into the early response to ethylene in *Arabidopsis*. Plant J. 2004;39(4):537-559. DOI 10.1111/j.1365-313X.2004.02156.x

Díaz J., Álvarez-Buylla E.R. A model of the ethylene signaling pathway and its gene response in *Arabidopsis thaliana*: Pathway cross-talk and noise-filtering properties. Chaos. 2006;16(2):023112. DOI 10.1063/1.2189974

Dong C.H., Rivarola M., Resnick J.S., Maggin B.D., Chang C. Subcellular co-localization of *Arabidopsis* RTE1 and ETR1 supports a regulatory role for RTE1 in ETR1 ethylene signaling. Plant J. 2008; 53(2):275-286.

Dugardeyn J., Vandenbussche F., Van Der Straeten D. To grow or not to grow: what can we learn on ethylene–gibberellin cross-talk by in silico gene expression analysis? J. Exp. Bot. 2008;59(1):1-16. DOI 10.1093/jxb/erm349

Ecker J.R. The ethylene signal transduction pathway in plants. Science. 1995;268:667-675.

Fujimoto S.Y., Ohta M., Usui A., Shinshi H., Ohme-Takagi M. *Arabidopsis* ethylene-responsive element binding factors act as transcriptional activators or repressors of GCC box-mediated gene expression. Plant Cell. 2000;12(3):393-404.

Gallie D.R., Geisler-Lee J., Chen J., Jolley B. Tissue-specific expression of the ethylene biosynthetic machinery regulates root growth in maize. Plant. Mol. Biol. 2009;69(1-2):195-211. DOI 10.1007/s11103-008-9418-1

Gazzarrini S., McCourt P. Cross-talk in plant hormone signalling: What *Arabidopsis* mutants are telling us. Ann. Bot. 2003;91(6):605-612. DOI 10.1093/aob/mcg064

Giovannoni J.J. Fruit ripening mutants yield insights into ripening control. Curr. Opin. Plant Biol. 2007;10(3):283-289. DOI 10.1016/j.pbi.2007.04.008

Han L., Li G.J., Yang K.Y., Mao G., Wang R., Liu Y., Zhang S. Mitogen-activated protein kinase 3 and 6 regulate *Botrytis cinerea*-induced ethylene production in Arabidopsis. Plant J. 2010;64(1):114-127. DOI 10.1111/j.1365-313X.2010.04318.x

Hansen M., Chae H.S., Kieber J.J. Regulation of ACS protein stability by cytokinin and brassinosteroid. Plant J. 2009;57(4):606-614. DOI 10.1111/j.1365-313X.2008.03711.x

Ikeda Y., Men S., Fischer U., Stepanova A.N., Alonso J.M., Ljung K., Grebe M. Local auxin biosynthesis modulates gradient-directed planar polarity in *Arabidopsis*. Nat. Cell Biol. 2009;11(6):731-738. DOI 10.1038/ncb1879

Itkin M., Seybold H., Breitel D., Rogachev I., Meir S., Aharoni A. TOMATO AGAMOUS-LIKE 1 is a component of the fruit ripening regulatory network. Plant J. 2009;60(6):1081-1095. DOI 10.1111/j.1365-313X.2009.04064.x

Ito Y., Kitagawa M., Ihashi N., Yabe K., Kimbara J., Yasuda J., Ito H., Inakuma T., Hiroi S., Kasumi T. DNA-binding specificity, transcriptional activation potential, and the *rin* mutation effect for the tomato fruit-ripening regulator RIN. Plant J. 2008;55(2):212-223. DOI 10.1111/j.1365-313X.2008.03491.x

Joo S., Seo Y.S., Kim S.M., Hong D.K., Park K.Y., Kim W.T. Brassinosteroid induction of *AtACS4* encoding an auxin-responsive 1-aminocyclopropane-1-carboxylate synthase 4 in *Arabidopsis* seedlings. Physiol. Plant. 2006;126(4):592-604. DOI 10.1111/j.1399-3054.2005.00602.x

Ju C., Chang C. Advances in ethylene signalling: protein complexes at the endoplasmic reticulum membrane. AoB Plants. 2012:pls031. DOI 10.1093/aobpla/pls031

Ju C., Yoon G.M., Shemansky J.M., Lin D.Y., Ying Z.I., Chang J., Garrett W.M., Kessenbrock M., Groth G., Tucker M.L., Cooper B., Kieber J.J., Chang C. CTR1 phosphorylates the central regulator EIN2 to control ethylene hormone signaling from the ER membrane to the nucleus in *Arabidopsis*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012; 109(47):19486-19491. DOI 10.1073/pnas.1214848109

Karlova R., Chapman N., David K., Angenent G.C., Seymour G.B., de Maagd R.A. Transcriptional control of fleshy fruit development and ripening. J. Exp. Bot. 2014;65(16):4527-4541. DOI 10.1093/jxb/eru316

Kendrick M.D., Chang C. Ethylene signaling: new levels of complexity and regulation. Curr. Opin. Plant Biol. 2008;11(5):479-485. DOI 10.1016/j.pbi.2008.06.011

Kevany B.M., Tieman D.M., Taylor M.G., Cin V.D., Klee H.J. Ethylene receptor degradation controls the timing of ripening in tomato fruit. Plant J. 2007;51(3):458-467. DOI 10.1111/j.1365-313X.2007.03170.x

Konishi M., Yanagisawa S. Ethylene signaling in *Arabidopsis* involves feedback regulation via the elaborate control of EBF2 expression by EIN3. Plant J. 2008;55(5):821-831. DOI 10.1111/j.1365-313X.2008.03551.x

Kosugi S., Ohashi Y. Cloning and DNA-binding properties of a tobacco Ethylene-Insensitive3 (EIN3) homolog. Nucleic Acids Res. 2000; 28(4):960-967.

Kudryakova N.V., Burkhanova E.A., Yakovleva L.A., Rakitin V.Yu., Smith A.R., Hall M.A., Kulaeva O.N. Ethylene and cytokinin in the control of senescence in detached leaves of Arabidopsis thaliana eti-5 mutant and wild-type plants. Fiziologiya rasteniy = Plant Physiology (Moscow). 2001;48(5):723-727.

Lacey R.F., Binder B.M. How plants sense ethylene gas – The ethylene receptors. J. Inorg. Biochem. 2014;133:58-62. DOI 10.1016/j.jinorgbio

Lewis D.R., Negi S., Sukumar P., Muday G.K. Ethylene inhibits lateral root development, increases IAA transport and expression of PIN3 and PIN7 auxin efflux carriers. Development. 2011;138(16):3485-3495. DOI 10.1242/dev.065102

Li G., Meng X., Wang R., Mao G., Han L., Liu Y., Zhang S. Dual-level regulation of ACC synthase activity by MPK3/MPK6 cascade and its downstream WRKY transcription factor during ethylene induction in *Arabidopsis*. PLoS Genetics. 2012;8(6):e1002767. DOI 10.1371/journal.pgen.1002767

Li W., Ma M., Feng Y., Li H., Wang Y., Ma Y., Li M., An F., Guo H. EIN2-directed translational regulation of ethylene signaling in *Arabidopsis*. Cell. 2015;163(3):670-683. DOI 10.1016/j.cell.2015.09.037

Liu Q., Wen C.K. Cooperative ethylene receptor signaling. Plant Signal. Behav. 2012a;7(8):1009-1013. DOI 10.4161/psb.20937

Liu Q., Wen C.K. Arabidopsis *ETR1* and *ERS1* differentially repress the ethylene response in combination with other ethylene receptor genes. Plant Physiol. 2012b;158(3):1193-1207. DOI 10.1104/pp.111.187757

Lorenzo O., Piqueras R., Sanchez-Serrano J.J., Solano R. ETHYLENE RESPONSE FACTOR1 integrates signals from ethylene and jasmonate pathways in plant defense. Plant Cell. 2003;15(1):165-178. DOI 10.1105/tpc.007468

Ludwikówa A., Cieśla A., Kasprowicz-Maluśki A., Mituła F., Tajdel M., Gałgański Ł., Ziółkowski P.A., Kubiak P., Małecka A., Piechalak A., Szabat M., Górska A., Dąbrowski M., Ibragimow I., Sadowski J. *Arabidopsis* protein phosphatase 2C ABI1 interacts with type I ACC synthases and is involved in the regulation of ozone-induced ethylene biosynthesis. Mol. Plant. 2014;7(6):960-976. DOI 10.1093/mp/ssu025

Lyzenga W.J., Stone S.L. Regulation of ethylene biosynthesis through protein degradation. Plant Signal. Behav. 2012;7(11):1438-1442. DOI 10.4161/psb.21930

McKeon T., Yang S.F. Biosynthesis and metabolism of ethylene. Plant Hormones and Their Role in Plant Growth and Development. Ed. P.J. Davides. Dordrecht: Martinus Nijhoff Publ., 1987.

McManus M.T. The plant hormone ethylene. Annual Plant Reviews. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012;44.

Merchante C., Alonso J.M., Stepanova A.N. Ethylene signaling: simple ligand, complex regulation. Curr. Opin. Plant Biol. 2013;16(5):554-560. DOI 10.1016/j.pbi.2013.08.001

Muday G.K., Rahman A., Binder B.M. Auxin and ethylene: collaborators or competitors? Trends Plant Sci. 2012;17(4):181-195. DOI 10.1016/j.tplants.2012.02.001

Murr D.P., Yang S.F. Conversion of 5'-methylthioadenosine to methionine by apple tissue. Phytochemistry. 1975;14:1291-1292. DOI 10.1016/S0031-9422(00)98613-8

Ohme-Takagi M., Shinshi H. Ethylene-lnducible DNA binding proteins that interact with an ethylene-responsive element. Plant Cell. 1995;7(2):173-182.

Pirrello J., Prasad B.C., Zhang W., Chen K., Mila I., Zouine M., Latché A., Pech J.C., Ohme-Takagi M., Regad F., Bouzayen M. Functional analysis and binding affinity of tomato ethylene response factors provide insight on the molecular bases of plant differential responses to ethylene. BMC Plant Biol. 2012;12:190. DOI 10.1186/1471-2229-12-190

Pre M., Atallah M., Champion A., De Vos M., Pieterse C.M., Memelink J. The AP2/ERF domain transcription factor ORA59 integrates jasmonic acid and ethylene signals in plant defense. Plant Physiol. 2008;147(3):1347-1357. DOI 10.1104/pp.108.117523

Qiao H., Shen Z., Huang S.C., Schmitz R.J., Urich M.A., Briggs S.P., Ecker J.R. Processing and subcellular trafficking of ER-tethered EIN2 control response to ethylene gas. Science. 2012;338(6105):390-393. DOI 10.1126/science.1225974

Riechmann J.L., Heard J., Martin G., Reuber L., Jiang C.-Z., Keddie J., Adam L., Pineda O., Ratcliffe O.J., Samaha R.R., Creelman R., Pilgrim M., Broun P., Zhang J.Z., Ghandehari D., Sherman B.K., Yu G.-L. *Arabidopsis* transcription factors: genome-wide comparative analysis among eukaryotes. Science. 2000;290(5499):2105-2110.

Rudus I., Sasiak M., Kepczynski J. Regulation of ethylene biosynthesis at the level of 1-aminocyclopropane-1-carboxylate oxidase (*ACO*) gene. Acta Physiol. Plant. 2013;35(2):295-307. DOI 10.1007/s11738-012-1096-6

Ruzicka K., Ljung K., Vanneste S., Podhorska R., Beeckman T., Friml J., Benkova E. Ethylene regulates root growth through effects on auxin biosynthesis and transport-dependent auxin distribution. Plant Cell. 2007;19(7):2197-2212. DOI 10.1105/tpc.107.052126

Rzewuski G., Suter M. Ethylene biosynthesis and signaling in rice. Plant Sci. 2008;175:32-42. DOI 10.1016/j.plantsci.2008.01.012

Shakeel S., Gao Z., Amir M., Chen Y.F., Rai M.I., Haq N.U., Schaller G.E. Ethylene regulates levels of ethylene-receptor/CTR1 signaling complexes in *Arabidopsis thaliana*. J. Biol. Chem. 2015;290(19):12415-12424. DOI 10.1074/jbc.M115.652503

Shin K., Lee S., Song W.Y., Lee R.A., Lee I., Ha K., Koo J.C., Park S.K., Nam H.G., Lee Y., Soh M.S. Genetic Identification of ACC-RESISTANT2 reveals involvement of LYSINE HISTIDINE TRANSPORTER1 in the uptake of 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid in *Arabidopsis thaliana*. Plant Cell Physiol. 2015;56(3):572-582. DOI 10.1093/pcp/pcu201

Skottke K.R., Yoon G.M., Kieber J.J., DeLong A. Protein phosphatase 2A controls ethylene biosynthesis by differentially regulating the turnover of ACC synthase isoforms. PLoS Genet. 2011;7(4):e1001370. DOI 10.1371/journal.pgen.1001370

Solano R., Stepanova A., Chao Q., Ecker J.R. Nuclear events in ethylene signaling: a transcriptional cascade mediated by ETHYLENE-INSENSITIVE3 and ETHYLENE-RESPONSE-FACTOR1. Genes Dev. 1998;12(23):3703-3714.

Stepanova A.N., Alonso J.M. Ethylene signaling and response: where different regulatory modules meet. Curr. Opin. Plant Biol. 2009;12(5):548-555. DOI 10.1016/j.pbi.2009.07.009

Stepanova A.N., Hoyt J.M., Hamilton A.A., Alonso J.M. A link between ethylene and auxin uncovered by the characterization of two root-specific ethylene-insensitive mutants in *Arabidopsis*. Plant Cell. 2005;17(8):2230-2242. DOI 10.1105/tpc.105.033365

Stepanova A.N., Yun J., Likhacheva A.V., Alonso J.M. Multilevel interactions between ethylene and auxin in *Arabidopsis* roots. Plant Cell. 2007;19(7):2169-2185. DOI 10.1105/tpc.107.052068

Swarup R., Perry P., Hagenbeek D., Van Der Straeten D., Beemster G.T.S., Sandberg G., Bhalerao R., Ljung K., Bennett M.J. Ethylene upregulates auxin biosynthesis in *Arabidopsis* seedlings to enhance inhibition of root cell elongation. Plant Cell. 2007;19(7):2186-2196. DOI 10.1105/tpc.107.052100

Takatsuka H., Umeda M. Hormonal control of cell division and elongation along differentiation trajectories in roots. J. Exp. Bot. 2014;65(10):2633-2643. DOI 10.1093/jxb/ert485

Tsuchisaka A., Theologis A. Unique and overlapping expression patterns among the Arabidopsis 1-amino-cyclopropane-1-carboxylate synthase gene family members. Plant Physiol. 2004;136(2):2982-3000. DOI 10.1104/pp.104.049999

Tsuchisaka A., Yu G., Jin H., Alonso J.M., Ecker J.R., Zhang X., Gao S., Theologis A. A combinatorial interplay among the 1-aminocyclopropane-1-carboxylate isoforms regulates ethylene biosynthesis in *Arabidopsis thaliana*. Genetics. 2009;183(3):979-1003. DOI 10.1534/genetics.109.107102

Van de Poel B., Bulens I., Hertog M.L., Nicolai B.M., Geeraerd A.H. A transcriptomics-based kinetic model for ethylene biosynthesis in tomato (*Solanum lycopersicum*) fruit: development, validation and exploration of novel regulatory mechanisms. New Phytol. 2014;202(3):952-963. DOI 10.1111/nph.12685

Van de Poel B., Bulens I., Markoula A., Hertog M.L.A.T.M., Dreesen R., Wirtz M., Vandoninck S., Oppermann Y., Keulemans J., Hell R., Waelkens E., De Proft M.P., Sauter M., Nicolai B.M., Geeraerd A.H. Targeted systems biology profiling of tomato fruit reveals coordination of the Yang Cycle and a distinct regulation of ethylene

biosynthesis during postclimacteric ripening. Plant Physiol. 2012; 160(3):1498-1514. DOI 10.1104/pp.112.206086

Van de Poel B., Van Der Straeten D. 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid (ACC) in plants: more than just the precursor of ethylene! Front. Plant Sci. 2014;5:640. DOI 10.3389/fpls.2014.00640

Voß U., Bishopp A., Farcot E., Bennett M.J. Modelling hormonal response and development. Trends Plant Sci. 2014;19(5):311-319. DOI 10.1016/j.tplants.2014.02.004

Vogel J.P., Woeste K.E., Theologis A., Kieber J.J. Recessive and dominant mutations in the ethylene biosynthetic gene *ACS5* of *Arabidopsis* confer cytokinin insensitivity and ethylene overproduction, respectively. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998;95(8):4766-4771.

Vrebalov J., Ruezinsky D., Padmanabhan V., White R., Medrano D., Drake R., Schuch W., Giovannoni J. A MADS-box gene necessary for fruit ripening at the tomato *ripening-inhibitor* (*rin*) locus. Science. 2002;296:343-346. DOI 10.1126/science.1068181

Wang K.L.-C., Yoshida H., Lurin C., Ecker J.R. Regulation of ethylene gas biosynthesis by the *Arabidopsis* ETO1 protein. Nature. 2004; 428(6986):945-950.

Xiong L., Xiao D., Xu X., Guo Z., Wang N.N. The non-catalytic N-terminal domain of ACS7 is involved in the post-translational regulation of this gene in *Arabidopsis*. J. Exp. Bot. 2014;65(15):4397-4408. DOI 10.1093/jxb/eru211

Yamagami T., Tsuchisaka A., Yamada K., Haddon W.F., Harden L.A., Theologis A. Biochemical diversity among the 1-amino-cyclopropane-1-carboxylate synthase isozymes encoded by the *Arabidopsis* gene family. J. Biol. Chem. 2003;278(49):49102-49112.

Yang S.F., Hoffman N.E. Ethylene biosynthesis and its regulation in higher-plants. Annu. Rev. Plant Physiol. Mol. Biol. 1984;35:155-189. DOI 10.1146/annurev.pp.35.060184.001103

Zarei A., Korbes A.P., Younessi P., Montiel G., Champion A., Memelink J. Two GCC boxes and AP2/ERF-domain transcription factor ORA59 in jasmonate/ethylene-mediated activation of the *PDF1.2* promoter in *Arabidopsis*. Plant Mol. Biol. 2011;75(4-5):321-331. DOI 10.1007/s11103-010-9728-y

Zhang J., Yu J., Wen C.K. An alternate route of ethylene receptor signaling. Front. Plant Sci. 2014a;5:648. DOI 10.3389/fpls.2014.00648

Zhang X., Zhu Z., An F., Hao D., Li P., Song J., Yi C., Guo H. Jasmonate-activated MYC2 represses ETHYLENE INSENSITIVE3 activity to antagonize ethylene-promoted apical hook formation in *Arabidopsis*. Plant Cell. 2014b;26(3):1105-1117. DOI 10.1105/tpc.113.122002

Zhao Q., Guo H.W. Paradigms and paradox in the ethylene signaling pathway and interaction network. Mol. Plant. 2011;4(4):626-634. DOI 10.1093/mp/ssr042

Zhao R., Xie H., Lv S., Zheng Y., Yu M., Shen L., Sheng J. LeMAPK4 participated in cold-induced ethylene production in tomato fruit. J. Sci. Food Agric. 2013;93(5):1003-1009. DOI 10.1002/jsfa.5790

Zhu Z., An F., Feng Y., Li P., Xue L., Mu A., Jiang Z., Kim J.M., To T.K., Li W., Zhang X., Yu Q., Dong Z., Chen W.Q., Seki M., Zhou J.M., Guo H. Derepression of ethylene-stabilized transcription factors (EIN3/EIL1) mediates jasmonate and ethylene signaling synergy in *Arabidopsis*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011;108(30):12539-12544. DOI 10.1073/pnas.1103959108

Zhu Z., Lee B. Friends or Foes: New insights in jasmonate and ethylene co-actions. Plant Cell Physiol. 2015;56(3):414-420.