СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ БИОЛОГИЯ, 2016, том 51, № 5, с. 571-584

Обзоры, проблемы

УДК 631.523/.524:581.14:575.1 doi: 10.15389/agrobiology.2016.5.571rus

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПРИЗНАКА КАРЛИКОВОСТИ У КУЛЬТУРНЫХ РАСТЕНИЙ. СООБЩЕНИЕ II. DELLA-БЕЛКИ, ИХ СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ*

Т.Е. БИЛОВА[1], Д.Н. РЯБОВА[2], И.Н. АНИСИМОВА[2]

Ген пшеницы *RHt* (*Reduced height*), предопределивший успех «зеленой революции» и используемый при создании низкорослых и устойчивых к полеганию сортов, кодирует белок с высококонсервативным DELLA доменом (J. Peng с соавт., 1999). Большинство карликовых форм культурных растений содержат мутации в генах, кодирующих DELLA-белки. Такие мутации весьма перспективны для использования в селекции, поскольку они не оказывают влияния на жизнеспособность и размножение растений (M. Ueguchi-Tanaka с соавт., 2007). Помимо карликовости, некоторые мутации в генах DELLA-белков могут привести к противоположному фенотипу с сильно вытянутыми стеблями (*slender*-формы, или великаны). К какому фенотипу (карлик или великан) приведет мутация, зависит от ее природы (P. Achard, P. Genschik, 2009). В статье подробно обсуждается структура, локализация, посттрансляционные модификации и функции DELLA-белков. Участвуя в сложных белок-белковых взаимодействиях, они играют роль репрессоров в трансдукции гиббереллинового (ГА) сигнала. DELLA-белки ассоциируют с транскрипционными факторами (ТФ), ингибируя их активность и, как следствие, вызывают торможение роста растений. В присутствии гиббереллина удлинение стебля активируется, поскольку резко снижается стабильность DELLA-белков и DELLA-зависимая репрессия ТФ прекращается. Низкий рост мутанта пшеницы *rht*, как и многих других встречающихся в природе карликовых форм растений, обусловлен накоплением DELLA-белков вследствие их повышенной стабильности. Стабильность DELLA-белка увеличивается в результате мутаций, которые могут быть связаны с нарушением в его структуре и(или) в структуре доменов других участников передачи ГА-сигнала, таких как рецептор GID1 и белки F-бокса убиквитин-протеин-лигазы E3 (GID2 — у риса, SLY1 — у арабидопсиса), вовлеченные в образование сложного белкового комплекса, который необходим для индукции протеолиза DELLA-белков (B.C. Willige с соавт., 2007; K. Hirano с соавт., 2010). В статье подробно рассматривается роль различных функциональных мотивов DELLA-белка в передаче ГА-сигнала (DELLA, TVHYNP, polySTV на N-концевой части молекулы и C-концевой GRAS домен, включающий участки LR, VHIID, PFYRE и SAW). В DELLA-белках нет ДНК-связывающего домена. По-видимому, репрессивная функция DELLA-белка, обусловлена наличием GRAS домена и реализуется через белок-белковые взаимодействия мотива лейциновых повторов LRI с транскрипционными факторами (R. Zentella с соавт., 2007; K. Hirano с соавт., 2010). Участок polySTV выполняет регуляторную роль. В нем обнаружены сайты, по которым осуществляются посттрансляционные модификации, способные изменить партнеров в межбелковых взаимодействиях и (или) локализацию DELLA-белков (L.M. Hartweck, 2008). Участки DELLA, TVHYNP и часть GRAS домена вовлечены в формирование белкового комплекса с рецептором GID1 и убиквитин-протеин-лигазой, необходимого для протеолиза DELLA-белков (M. Ueguchi-Tanaka с соавт, 2005; K. Hirano с соавт., 2010). Обсуждается функция DELLA-белка как интегратора сигнальных путей гормонов и внешних стимулов, способного корректировать ростовую реакцию растений в зависимости от условий (X.-H. Gao с соавт., 2011). Таким образом, активность DELLA-белков может лежать в основе фенотипической пластичности и обусловливать замедленный рост растений при воздействии неблагоприятных факторов.

Ключевые слова: карликовость, торможение роста, трансдукция гиббереллинового сигнала, DELLA-белок, репрессивная функция, протеолиз.

Большинство карликовых форм культурных растений содержит мутации в генах, которые кодируют белки DELLA, выполняющие функцию репрессоров гиббереллинового сигнала. Такие мутации весьма перспективны для использования в селекции, поскольку они не оказывают влияния на жизнеспособность растений и их репродуктивную функцию (1). Так, основой «зеленой революции», обеспечившей впечатляющий рост урожайности пшеницы в 1940-1970-х годах, послужили гены *Rht* (*Reduced height*),

* Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-16-00026). «Молекулярные основы формирования карликовости у культурных растений. Сообщение I. Нарушения роста из-за мутаций генов метаболизма и сигналинга гиббереллинов (обзор)» см. в журнале «Сельскохозяйственная биология», 2016, т. 51, № 1: 3-16 (doi: 10.15389/agrobiology.2016.1.3rus, doi: 10.15389/agrobiology.2016.1.3eng).

ответственные за снижение высоты растений и образование утолщенного стебля (2, 3). Помимо карликовости, некоторые мутации в генах DELLA-белков могут привести к противоположному фенотипу — растениям с сильно вытянутыми стеблями (slender-формы, или великаны), проявляющим конститутивную реакцию на гиббереллин даже в его отсутствие. К какому фенотипу (карлик или великан) приведет мутация, зависит от локализации повреждения (или изменения) в белковой молекуле. Поскольку DELLA-белки — центральное звено в сигналинге гиббереллинов и, более того, через этот элемент осуществляется кросс-толк сигнальных путей некоторых гормонов и внешних факторов (4), становится понятно, что роль интегратора обусловлена способностью DELLA-белков участвовать в различных межбелковых взаимодействиях. Действительно, в структуре DELLA-белков обнаружено множество функциональных мотивов и уже накоплен большой объем информации о партнерах, усиливающих или блокирующих репрессивную функцию DELLA-белков (5, 6).

Цель обзора — анализ молекулярных механизмов действия описанных и используемых в селекции мутаций в генах, кодирующих DELLA-белки и белки-партнеры, которые регулируют активность DELLA, влияя на ростовую реакцию растений.

Известно, что DELLA-белки подавляют рост, а гиббереллин его активирует, поскольку запускает деградацию этих белков, снимая репрессию с генов роста (7, 8). Если в результате мутации увеличивается стабильность DELLA-белка, то растения будут карликами даже в присутствии гиббереллинов. Повышенная стабильность DELLA-белка может быть связана с нарушением структуры в доменах, обеспечивающих связывание с рецептором гиббереллина GID1 (Gibberellin Insensitive Dwarf 1) и(или) с убиквитин-протеин-лигазой E3 — участниками передачи ГА-сигнала (gibberellic acid, GA), взаимодействие с которыми индуцирует протеолиз-зависимую деградацию DELLA-белков. В ряде работ показано, что изменения структуры DELLA-белков, приводящие к карликовому фенотипу, обусловлены мутациями в следующих генах: *D8* (*Dwarf plant 8*) и *D9* — у кукурузы (2, 9, 10), *Rht* (*Reduced height*) — у пшеницы (2, 11), *DWF2* (*Dwarf 2*) — у репы (12), *VvGAI* (*Vitis vinifera GAI*) — у винограда (13) (табл.).

При мутациях, вызывающих потерю репрессивной функции DELLA-белка, развиваются растения-великаны (slender-формы). К такому фенотипу приводит полное отключение гена DELLA, поскольку в отсутствие репрессора наблюдается ГА-независимый рост, а также нарушения в доменах взаимодействия с транскрипционными факторами. Подобные мутации обнаружены в генах, кодирующих белки SLR1 (Slender rice 1) у риса (14) и SLN1 (Slender 1) у ячменя (15), La и CRY у гороха (16), StRGA (*Solanum tuberosum* repressor of *ga1-3*) у картофеля (17), PRO (Procera) у томата (18) (см. табл.). В настоящее время, используя методы генной инженерии, можно модифицировать нуклеотидную последовательность генов DELLA-белков и создавать карликовые, полукарликовые формы или растения со slender-фенотипом.

У арабидопсиса DELLA-белки кодируются пятью генами: *GAI* (*Gibberellic Acid Insensitive*), *RGA* (*Repressor of ga1-3*), *RGL1* (*RGA-like 1*), *RGL2* (*RGA-like 2*) и *RGL3* (*RGA-like 3*) (14-16). Только два из них (*GAI* и *RGA*), по-видимому, участвуют в репрессии роста. Белковые продукты этих генов имеют высокую степень гомологии (82 %). Функции остальных генов в репрессии ГА-реакций различаются, но частично перекрываются (рис. 1, А). Так, все DELLA-белки (в большей степени RGA) негативно регулируют прорастание семян. RGA, RGL2 и RGL1 вовлечены также в развитие цветков (1, 7, 22). Роль RGL3 в развитии растений пока остается невыясненной.

Для исследования трансдукции ГА-сигнала у арабидопсиса в качестве модели часто используют карликовые мутанты *ga1-3* с низким содержанием ГА. Эти мутанты очень удобны для изучения роста растений без влияния ГА (см. рис. 1, Б). Так, мутация *gai* не изменяла высоты у карликового фенотипа, несущего ген *ga1-3*, тогда как *rga* незначительно увеличивала его рост. Двойная мутация по генам *GAI* и *RGA* восстанавливала рост у формы *ga1-3* до высоты дикого типа. Мутации в 3-5 генах DELLA-белков превращали низкорослую форму *ga1-3* в великана (7, 20, 22, 24).

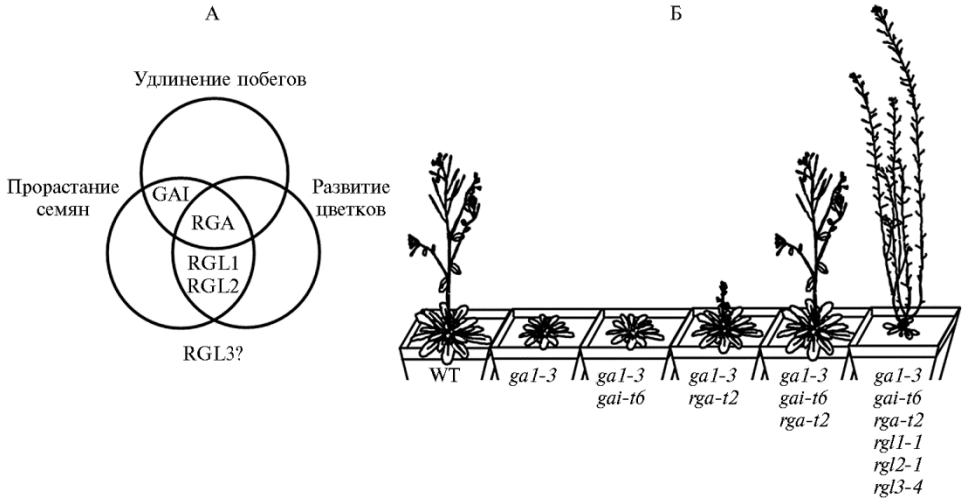

Рис. 1. Функции DELLA-белков в регуляции ГА-зависимых процессов развития у арабидопсиса: А — частичное перекрывание функций DELLA-белков GAI (Gibberellic Acid Insensitive), RGA (Repressor of *ga1-3*), RGL1 (RGA-like 1), RGL2, RGL3 (23), Б — индукция ГА-независимого роста у карликового мутанта *ga1-3* с потерей репрессивной функции DELLA-белков (7, 22, 24); WT — дикий тип; *gai-t6, rga-t2, rgl1-1, rgl2-1, rgl3-3* — мутации в генах, кодирующих соответствующие DELLA-белки.

За связывание с разными участниками ГА-сигналинга отвечают различные участки DELLA-белка. При нарушениях структуры в этих сайтах связывания могут формироватья неодинаковые по высоте фенотипы. В полипептидной цепи DELLA-белков выделяют несколько высококонсервативных доменов: DELLA, TVHYNP и polySTV на N-концевой части молекулы, LR, VHIID, PFYRE и SAW — на C-конце (рис. 2, А).

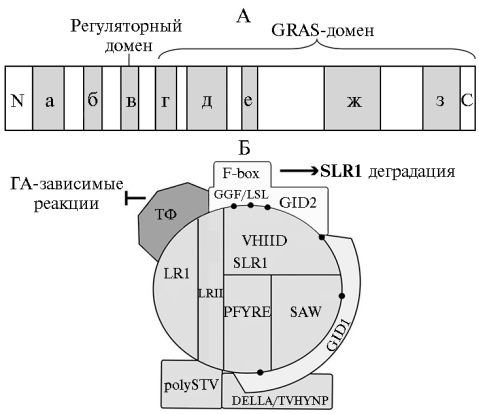

Рис. 2. Консервативные участки полипептидной цепи DELLA-белка (А, цит. по 29 с изменениями) **и схема-модель комплекса GID1 (Gibberellin Insensitive Dwarf 1)-SLR1(Slender rice 1)-GID2 (Gibberellin Insensitive Dwarf 2)** (Б, цит. по 5).

А: Участки DELLA (а), TVHYNP (б), VHIID (д), PFYRE (ж) и SAW (з) названы по характерным аминокислотным последовательностям. N-концевой DELLA домен содержит Asp-Glu-Leu-Leu-Ala (DELLA), polySTV (в) — polySer-Thr-Val. LRI (г) и LRII (е) — первый и второй участки лейциновых повторов; GRAS-домен (назван по начальным буквами белков, в которых был впервые обнаружен, — Gibberellic Acid Insensitive, GAI; Repressor of *ga1-3*, RGA; ScareCRow, SCR; характерен для белков GRAS семейства) охватывает несколько функциональных участков.

Б: Показаны участки DELLA-белка риса (SLR1), вовлеченные в белок-белковые взаимодействия с рецептором ГА-сигнала (GID1), белком GID2 (часть убиквитин-протеин-лигазы, содержащая F-box) и с факторами транскрипции (ТФ). Точками отмечены 6 сайтов

(от 1 до 3 аминоксилотных остатков в каждом с указанием позиции в первичной структуре белка), замещение в которых приводило к потере функции домена (сверху вниз по часовой стрелке: HFY315, PYL321, HFT3327, LQ361, G576, DRF490). GGF и LSL — домены в GID2, обеспечивающие взаимодействие с DELLA-белком SLR1.

DELLA-белки локализованы в ядре клетки (10, 25, 26). В их полипептидных цепях был обнаружен сигнал ядерной локализации (10, 20). Название DELLA-белки приобрели из-за характерной консервативной аминокислотной последовательности DELLA (Asp-Glu-Leu-Leu-Ala) в N-концевой части молекулы. Основная функция доменов DELLA и TVHYNP заключается в распознавании ГА-сигнала при взаимодействии ГА с белком-рецептором GID1 и доменом-крышкой в его молекуле, а также в стабилизации комплекса ГА-GID1 (27, 28) (см. рис. 2, Б). Для распознавания ГА-сигнала важна длина, но не аминокислотная последовательность участка полипептидной цепи между двумя этими доменами (29, 30). Из-за делеций или мутаций, изменяющих структуру DELLA и TVHYNP, белки теряют способность связываться с рецептором и остаются стабильными, поскольку не разрушаются 26S-протеасомой как часть комплекса DELLA-GID1, продолжая действовать в качестве негативных регуляторов ГА-сигнала (31). Мутации и делеции, затрагивающие участки DELLA и VHYNP, приводят к доминантному нечувствительному к ГА карликовому фенотипу, при котором высоту растения не удается восстановить обработкой ГА (15, 30, 32). Так, карликовые мутанты *gai* у арабидопсиса и *slr1-d1*, *slr1-d2*, *slr1-d3* у риса характеризуются повреждением домена DELLA/TVHYNP и утратой способности белка к связыванию с GID1 (19, 20). Интересно, что в геноме риса обнаружены два гена *SLRL* (*SLR1-like1, SLR1-like2*), кодирующие белки, у которых отсутствовал DELLA домен. Эти белки нечувствительны к гиббереллину и в его присутствии продолжают репрессировать ГА-сигнал (33) (см. табл.). Полагают, что SLRL опосредует торможение роста побегов риса при затоплении (34).

Мутации генов, вовлеченных в регуляцию гиббереллинового (ГА) **сигнала**

Мутант	Кодируемый белок	Потеря функции (нарушение структуры) белка	Фенотип	Объект	Ссылка
	Репрессия ГА-сигнала с участием подсемейств DELLA-белков				
gai-1	GAI (Gibberellic Acid Insensitive)	Нечувствителен к ГА, не образуется комплекс ГА-GID1-GAI, GAI стабилен (утрата 17 аминокислотных остатков в DELLA-домене из-за делеции)	ГА-нечувствительный карлик	Арабидопсис	(19, 22)
gai-t6	GAI	Нечувствителен к ГА, не образуется комплекс ГА-GID1-RGA, RGA стабилен; потеря репрессивной функции (утрата 17 аминокислотных остатков в DELLA-домене из-за делеции и вставка транспозонового элемента в С-концевой части GRAS-домена)	Нормальный рост, сниженная чувствительность к ГА	Арабидопсис	(35)
rga-Δ17	RGA (Repressor of *ga1-3*)	Нечувствителен к ГА, не образуется комплекс ГА-GID1-RGA, RGA стабилен (нарушение структуры DELLA-домена из-за делеции)	ГА-нечувствительный карлик	Арабидопсис	(22)
rga-1	RGA	Нечувствителен к ГА; потеря репрессивной функции (усечен С-конец белка, включающий 67 аминокислотных остатков)	Частичное ГА-независимое восстановление роста у карликового мутанта *ga1-3*	Арабидопсис	(35)
rga-2	RGA	Потеря репрессивной функции (нарушение в структуре домена PFYRE из-за замены Asp_{478} на Asn_{478})	Частичное ГА-независимое восстановление роста у карликового мутанта *ga1-3*	Арабидопсис	(20)
rga-28 (*rga-t2*)	RGA	Потеря репрессивной функции (нарушение в структуре домена LRI из-за вставки Т-ДНК в кодирующую область *RGA*)	Частичное ГА-независимое восстановление роста у карликового мутанта *ga1-3*	Арабидопсис	(22)
Brrga1-d	BrRGA (*Brassica napus* repressor of *ga1-3*)	DELLA-белок не распознается белками F-box убиквитин-протеин-лигазы (нарушение в структуре VHIID GRAS-домена)	ГА-нечувствительный карлик	Рапс	(12)

d8-1	D8 (Dwarf plant 8)	Нечувствителен к ГА, не образуется комплекс ГА-GID1-D8, D8 стабилен (утрата четырех аминокислотных остатков в структуре DELLA-домена и замещение единичных аминокислотных остатков в DELLA- и GRAS-доменах из-за делеции)	ГА-нечувствительный карлик	Кукуруза	(2, 9, 10)
d8(+)	D8	Повышанная стабильность белка в присутствии гиббереллина (вставка дополнительного аминокислотного остатка Val_{103} в TVHYNP домен)	Сниженный ростовой ответ на ГА	Кукуруза	(32)
d9	D9 (Dwarf plant 9)	Нечувствителен к ГА, не образуется комплекс ГА-GID1-D9, D9 стабилен (нарушение в структуре DELLA- и GRAS-доменов из-за замещения единичных аминокислотных остатков)	ГА-нечувствительный карлик	Кукуруза	(9, 10)
rht-1	Rht (Reduced height)	Нечувствителен к ГА, не образуется комплекс ГА-GID1-Rht, Rht стабилен (нарушение в DELLA домене из-за делеции)	ГА-нечувствительный карлик	Пшеница	(2, 11)
rht	Белок подсемейства DELLA	Снижается чувствительность DELLA-белка к ГА (замена Leu на Pro в консервативной последовательности DELLA)	Сниженный ростовой ответ на ГА	Подсолнечник	(36)
cry-c	CRY (Crypto-dwarf)	Потеря репрессивной функции (замена аминокислотного остатка Gly_{163} на Gln_{163})	ГА-нечувствительный рост (slender-форма)	Горох	(16)
cry-s	CRY	Потеря репрессивной функции (утрата консервативного аминокислотного остатка в позиции 152 при сдвиге рамки считывания из-за делеции)	ГА-нечувствительный рост (slender-форма)	Горох	(16)
la	LA	Потеря репрессивной функции DELLA-белка (утрата консервативного аминокислотного остатка Gln_{85} из-за инсерции)	ГА-нечувствительный рост (slender-форма)	Горох	(16)
pro	PRO (Procera)	Потеря репрессивной функции DELLA-белка (нарушение в структуре VHIID-домена вследствие чего DELLA-белок не распознается белками F-box убиквитин-протеин-лигазы)	ГА-нечувствительный рост (slender-форма)	Томат	(18)
dwf2	DWF2 (Dwarf 2)	Нечувствителен к ГА, не образуется комплекс ГА-GID1-DWF2, DWF2 стабилен (нарушение в структуре DELLA-домена)	ГА-нечувствительный рост	Репа	(12)
Strga	St RGA (*Solanum tuberosum* repressor of *ga1-3*)	Потеря репрессивной функции DELLA-белка (нарушения в структуре домена LRI)	ГА-нечувствительный рост (slender-форма)	Картофель	(17)
slr1-1	SLR1 (Slender rice 1)	DELLA-белок не синтезируется (нонсенс-мутация)	ГА-нечувствительный рост (slender-форма)	Рис	(14)
slr1-d1, *slr1-d2*, *slr1-d3*	SLR1	Нечувствителен к ГА, не образуется комплекс с GID1, SLR стабилен (аминокислотные замены Val_{49} на Met_{49} в DELLA домене у *slrl-d2* или Leu_{99} на Phe_{99} и Met_{106} на Lys_{106} — в TVHYNP у *slr1-d3* у *slr1-d3*)	ГА-нечувствительный карлик	Рис	(37)
slr1-d4	SLR1	Нечувствителен к ГА, не образуется стабильный комплекс с GID1 и с GID2, SLR стабилен (нарушение в структуре домена SAW)	ГА-нечувствительный карлик	Рис	(5)
sln1(b, c)	SLN (Slender 1)	Потеря репрессивной функции DELLA-белка (усечен С-терминальный конец белка)	ГА-нечувствительный рост (slender-форма))	Ячмень	(15)
sln1d	SLN	Нечувствителен к ГА, не образуется комплекс ГА-GID1-SLN, SLN стабилен (замена аминокислотного остатка Gly_{46} на Glu_{46} в DELLA домене)	ГА-нечувствительный карлик	Ячмень	(15)
		Репрессия ГА-сигнала, активатор DELLA			
spy	SPY (Spindly) (N-ацетилглюкозаминотрансфераза)	Не гликозилирует DELLA-белки	ГА-нечувствительный рост slender-форма)	Рис, арабидопсис	(38, 39)
		Позитивные регуляторы ГА-сигнала (белки F-box убиквитин-протеин-лигазного комплекса E3 SCF)			
sly	SLY (Sleepy)	Потеря функции распознавания DELLA-белка (усечен С-терминальный конец)	ГА-нечувствительный карлик	Арабидопсис	(35)
sly1-d	SLY	Появление способности распознавать DELLA независимо от его взаимодействия с ГА-GID1 (замена аминокислотного остатка E на K в С-концевом домене LSL)	ГА-нечувствительный рост у карликового мутанта *gai*	Арабидопсис	(35)

gid2	GID2 (Gibberellin Insensitive Dwarf 2)	Потеря функции распознавания DELLA-белка (замена аминокислотных остатков в F-box домене)	ГА-нечувствительный карлик	Рис	(40)
DELLA-зависимый негативный регулятор ГА-сигнала (транскрипционный фактор GATA типа)					
gnl	GNL/CGA1 (GNC-like/Cytokinin-Responsive GATA factor 1)	Потеря функции негативного регулятора	slender-форма	Арабидопсис	(41)
gnc	GNC	Потеря функции негативного регулятора	slender-форма	Арабидопсис	(41)
Позитивный регулятор ГА-сигнала, подавляет активность DELLA-белков (транскрипционный фактор GRAS типа)					
scl3	SCL3 (ScareCRow-like 3)	Потеря функции негативного регулятора	Повышенная чувствительность к ингибитору биосинтеза ГА	Арабидопсис	(42)

Домен polySTV (polySer-Thr-Val) выполняет регуляторную роль. Трансгенные растения риса, у которых в структуре DELLA-белка отсутствовал polySTV, были низкорослыми (30). В домене polySTV обнаружены участки (остатки серина и треонина), по которым осуществляются посттрансляционные модификации белка — фосфорилирование и(или) N-ацетилглюкозаминирование (5, 29). Полагают, что эти модификации могут изменить партнеров в межбелковых взаимодействиях и(или) локализацию DELLA-белков. Фосфорилированные формы DELLA были идентифицированы у арабидопсиса и риса (43-45). Роль фосфорилирования DELLA-белков в ГА-сигналинге обсуждается. Показано, что фосфорилирование повышало стабильность белка SLR1 риса (45), однако в других работах не получено убедительных доказательств, что фосфорилирование влияет на способность DELLA распознавать ГА-сигнал или изменяет скорость деградации этого белка (7, 29, 43). При скрининге негативных регуляторов ГА-сигнала у арабидопсиса и риса выявлен белок SPY (Spindly), который оказался N-ацетилглюкозаминотрансферазой, катализирующей гликозилирование белков по остаткам серина и треонина (38, 46). Мутанты *spy* у риса и арабидопсиса со сниженной экспрессией SPY имели сильно вытянутые стебли, характерные для slender-фенотипа (39). Полагают, что SPY, гликозилируя DELLA-белки, блокирует их фосфорилирование. Тем не менее, неясно, каким образом N-ацетилглюкозаминирование повышает активность DELLA-белков (7).

VHIID, LR (лейциновые повторы), PFYRE и SAW — домены, находящиеся в С-концевой части полипептидной цепи DELLA-белков (см. рис. 2, А) и общие для всех членов высококонсервативного семейства GRAS, объединяющего многие транскрипционные факторы (ТФ). Семейство названо по начальным буквам обозначений первых трех выделенных белков — GAI, RGA и SCR (ScareCRow) (47, 48). У арабидопсиса выявлено 33, у риса — 60 ТФ с GRAS доменом. Эти белки вовлечены во многие процессы развития и сильно разнятся по наличию других функциональных доменов (49).

Показано, что ассоциация N-концевых доменов DELLA и TVHYNP с белком-рецептором GID1 — необходимое, но не достаточное условие для последующего образования комплекса с убиквитин-протеин-лигазой, инициирующего протеолиз DELLA-белка. Аффинность к убиквитин-протеин-лигазе Е3 возрастает только после взаимодействия GRAS домена DELLA-белка с GID1. Методами сайт-направленного мутагенеза выявлено, что в этой ассоциации участвуют С-концевая часть VHIID и домены PFYRE и SAW (см. рис. 2, Б) (5). Так, мутации, затрагивающие VHIID у рапса (*Brrga1-d*) и SAW у риса (*slr1-d4*), увеличивали стабильность DELLA-белков и приводили к карликовому фенотипу (5, 12) (см. табл.). N-концевая часть VHIID и участок LRII DELLA-белка предположительно связываются с белком F-бокса

убиквитин-протеин-лигазного комплекса E3 — GID2 у риса или SLY1 (SLEEPY1) у арабидопсиса, который вызывает деградацию DELLA-белка (см. рис. 2, Б). При нарушении структуры GID2 (или SLY1) комплекс убиквитин-протеин-лигазы с DELLA-белком не формировался, стабильность DELLA-белка увеличивалась, а растения приобретали фенотип ГА-нечувствительных карликов (5).

Делеции в области, кодирующей GRAS домен, часто приводили к потере репрессивной функции DELLA-белков, что выражалось в ГА-независимом росте и появлении slender-фенотипа (5, 20). Таким образом, именно с GRAS доменом связана функция DELLA-белков как регуляторов транскрипции (34). С помощью биочипов обнаружены DELLA-регулируемые ГА-зависимые гены (7, 50). Если гиббереллины активировали экспрессию этих генов, то DELLA — подавляли. Среди таких генов оказались *ГА20ох2* и *ГА3ох1*, участвующие в биосинтезе ГА, а также *GID1a* и *GID1b*, ответственные за рецепцию ГА. Экспрессию генов ГА-деактивации, наоборот, ингибировали DELLA-белки и стимулировал ГА (16, 42, 50). Еще одна позитивная мишень DELLA — ген *XERICO*. Его сверхэкспрессия приводила к накоплению абсцизовой кислоты (АБК) — фитогормона, повышающего устойчивость растения к засухе. Таким образом, DELLA-белки способствуют процессам синтеза и рецепции ГА и в то же время индуцируют синтез АБК — антагониста гиббереллина. Белковые продукты остальных генов-мишеней DELLA — это транскрипционные факторы, включая белки bHLH (basic helix-loop-helix), MYB и GATA типов.

Методом иммунопреципитации хроматина были выявлены ассоциации DELLA-белков с промоторными областями регулируемых генов. Тем не менее, доказательств наличия ДНК-связывающего домена в DELLA-белках не получено (7, 42, 50). По-видимому, в ассоциациях на промоторах репрессивная функция DELLA-белков реализуется посредством инактивации транскрипционных факторов, имеющих сайт связывания с ДНК (51) (см. рис. 2, Б). Полагают, что сайты, обеспечивающие репрессивные свойства DELLA-белков, распределены по всей области GRAS домена, что затрудняет их выявление. Кроме того, исследование репрессивной функции DELLA осложняется наличием непрямой регуляции, когда мутации в разных частях гена, приводя к конформационным изменениям белка, могут ингибировать инактивацию транскрипционных факторов. При этом обычно сохраняется способность DELLA-белка связываться с GID1. Так, in vitro показано, что при взаимодействии N-концевых доменов DELLA и TVHYNP с рецептором GID1 происходили конформационные изменения молекулы DELLA, в результате чего в ее C-концевом домене GRAS утрачивалась репрессивная активность, однако появлялось новое свойство — способность связываться с рецептором (5). По-видимому, в поддержании репрессивной активности участвует вся структура белковой молекулы. Недавно выявлена роль мотива лейциновых повторов LRI в репрессии, опосредованной DELLA-белком (5). Полагают, что этот участок вовлечен в белок-белковые взаимодействия с ТФ. Показано, что DELLA могут прямо ассоциировать с некоторыми регуляторами транскрипции из семейств bHLH, JAZ (Jasmonic acid ZIM-domain; ZIM — Zinc-finger protein expressed in Inflorescence Meristem) и GRAS, в том числе с другими DELLA-белками. Однако в этих комплексах с DELLA транскрипционные факторы не ассоциировали с промоторными областями, а наоборот, теряли способность связываться с ДНК. Некоторые исследователи полагают, что такое взаимодействие (гетеро- или гомодимеризация DELLA) — одно из необходимых условий для формирования комплекса ГА-GID1-DELLA и последующей деградации DELLA (5, 7, 29, 52).

Схема (рис. 3) описывает роль DELLA-белков в трансдукции ГА-сигнала. Также отмечены мутации, которые изменяют структуру DELLA-белка или других участников сигнального пути, обусловливая карликовый или высокорослый фенотип растений.

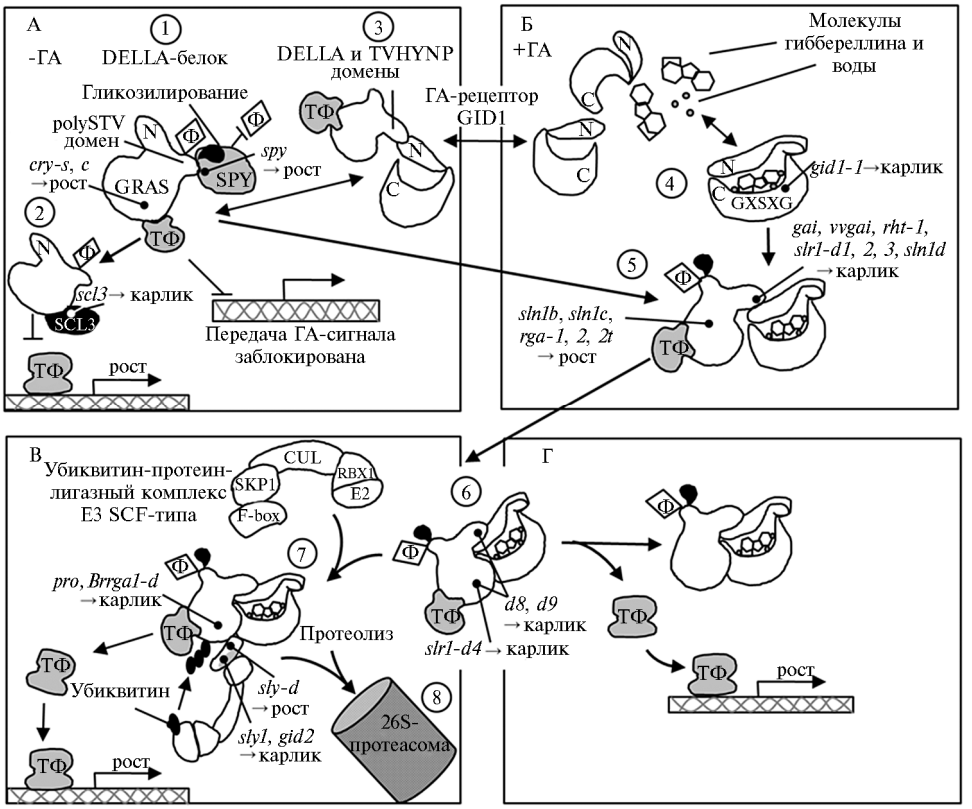

Рис. 3. Роль DELLA-белков в трансдукции гиббереллинового (ГА) **сигнала.** Черными и белыми точками отмечены участки в структуре белков, поврежденные вследствие соответствующих мутаций (обозначены курсивом), которые приводят к ГА-нечувствительному карликовому фенотипу (→ карлик) или к ГА-независимому росту (→ рост).

А. В отсутствие или при низком содержании гиббереллинов DELLA-белки связываются с транскрипционными факторами (ТФ), перекрывая передачу ГА-сигнала к генам. Гликозилирование N-ацетилглюкозаминотрансферазой (SPY, Spindly) в домене polySVT (polySer-Val-Thr), блокируя фосфорилирование (Ф) DELLA-белка, усиливает его активность как репрессора (позиция 1). Однако даже без ГА возможен незначительный ГА-независимый рост за счет частичного подавления активности DELLA-белка транскрипционным регулятором SCL3 (ScareCRow-like 3) (позиция 2). N-доменами с характерными последовательностями DELLA и TVHYNP DELLA-белок способен связываться с рецептором гиббереллина GID1 (Gibberellin Insensitive Dwarf 1), но без ГА комплекс GID1-DELLA (позиция 3) нестабилен и быстро распадается.

Б. При рецепции гиббереллина и запуске трансдукции ГА-сигнала белок GID1 с участием молекул воды связывает в С-рецепторном кармане (на сайте GXSXG) молекулу гиббереллина, накрывая ее неполярную часть N-концевым доменом-крышкой, и образует комплекс ГА-GID1 (позиция 4). Этот комплекс нестабилен, но его устойчивость значительно возрастает при образовании ассоциации с DELLA-белком, которое происходит в две стадии: N-концевой DELLA домен этого белка связывается с N-концевым доменом-крышкой GID1 (позиция 5), а С-концевой GRAS (Gibberellic Acid Insensitive, GAI; Repressor of *ga1-3*, RGA; ScareCRow, SCR) домен взаимодействует с С-частью GID1 (позиция 6).

В. В случае инактивации DELLA-белков по протеолиз-зависимому типу комплекс ГА-GID1-DELLA становится высокоаффинным к убиквитин-протеин-лигазному комплексу E3 из группы SCF (SKP-CUL-F-box — S phase Kinase-associated Protein 1, Cullin, белок, содержащий F-box домен; в состав комплекса также входит RBX1 — белок с Ring finger доменом). Белки, имеющие F-box домен, распознают GRAS домен DELLA-белка и связываются с ним (позиция 7). В результате фермент E2, ассоциированный с комплексом E3, переносит убиквитиновую метку на DELLA-белок. DELLA-белок, помеченный убиквитином, подвергается протеолизу (позиция 8) в 26S-протеасоме. Освободившиеся от репрессии DELLA транскрипционные факторы далее

передают ГА-сигнал к ГА-чувствительным генам, запуская программы роста и морфогенеза.

Г. При не зависящей от протеолиза инактивации (наблюдается при сверхэкспрессии *GID1*) DELLA-белок утрачивает функцию репрессора уже на этапе образования тройного комплекса ГА-GID1-DELLA (позиция 6).

Полагают, что DELLA-белки как ключевые компоненты трансдукции ГА-сигнала могут интегрировать сигнальные пути гормонов и внешних стимулов (53). Активность DELLA-белков может лежать в основе фенотипической пластичности и обусловливать низкий рост растений, наблюдаемый при сильном освещении, засухе, засолении, низкой температуре, обеднении минерального состава почв и болезнях. В пользу подобной идеи свидетельствует тот факт, что стабильность DELLA-белков действительно увеличивается под действием стрессовых факторов (низкая температура, засоление). DELLA-белки повышали стрессоустойчивость растений, поскольку способствовали снижению скорости роста и индуцировали активность антиокислительной системы клеток (4, 7, 54). Кроме того, у карликов, накапливающих DELLA-белки, повышалась устойчивость к различным стрессорам.

Доказано участие DELLA-белков в светозависимой регуляции роста растений. Эти белки вовлечены в процесс деэтиоляции проростков. Посредством независимых механизмов они блокируют активность PIFs (Phytochrome Interacting Factors) — репрессоров фитохром-зависимых реакций (транскрипционные факторы bHLH-типа) и способствуют накоплению главного индуктора фотоморфогенеза HY5 (Long Hypocotyl 5) — ТФ с bZIP (basic region/leucine zipper) доменом (17, 55, 56). Наиболее полно изучен механизм DELLA-зависимой репрессии PIFs. Белки PIF3, PIF4 и PIF5 обнаружены у арабидопсиса и картофеля. Присоединяясь к промоторам, они регулируют транскрипцию генов роста этиолированных проростков (17). На свету при низком содержании гиббереллинов DELLA-белки образуют стабильный комплекс с PIF, связываясь с доменом bHLH. В этом комплексе PIFs не способны взаимодействовать с промоторами генов-мишеней. В темноте при высоком содержании ГА скорость деградации DELLA-белков возрастает, а осуществляемая ими репрессия PIFs прекращается. Освободившись от DELLA, PIFs ассоциируют с промоторами и регулируют транскрипцию. Примерами генов, транскрипция которых находится под контролем DELLA и PIF регуляторов, могут служить *GNC* (*GATA*, *Nitrate-Inducible*, *Carbon-Metabolism Involved*) и *GNL/CGA1* (*GNC-like/Cytokinin-Responsive GATA factor1*). Их белковые продукты (ТФ GATA типа, связывающиеся с GATA последовательностью ДНК) выполняют роль репрессоров передачи сигнала ГА, включая контроль прорастания, удлинения стебля и зацветания. Мутанты со сверхпродукцией этих белков были карликами, а мутация с потерей функции GNC или GNL/CGA1 приводила к высокому росту растений (41). Показано, что DELLA прямо взаимодействуют и с другим белком семейства bHLH — ALC (Alcatraz), отвечающим за формирование отделительного слоя и растрескивание созревших плодов у арабидопсиса. В этом взаимодействии, как и в случае с PIF, DELLA препятствует ассоциации ALC с промотором и, таким образом, блокирует транскрипцию генов (57). В настоящее время обсуждается вопрос, может ли механизм репрессии, представленный моделями DELLA-PIF/ALC, работать в случае других транскрипционных факторов, имеющих bHLH домен. Исследования такого рода помогут выявить вовлеченность DELLA-белков в разнообразные процессы онтогенеза (7).

Наряду с bHLH-регуляторами DELLA-белки способны вступать в прямое взаимодействие с ТФ семейств GRAS и JAZ (34). Транскрипционный регулятор SCL3 (ScareCRow-like3), как и DELLA, относится к семейству GRAS-белков, однако не имеет домена DELLA. Взаимодействуя меж-

ду собой, SCL3 и DELLA выполняют противоположные роли в ГА-сигналинге. SCL3 подавляет активность DELLA-белков и поэтому играет роль позитивного регулятора (42). Мутанты *slc3* в обычных условиях роста имели фенотип дикого типа, однако были более низкорослыми при воздействии паклобутразола — ингибитора биосинтеза гиббереллинов. Интересно, что экспрессия гена *SCL3* активируется DELLA-белками. Регулятор SCL3, как и DELLA, имеет свои гены-мишени, но также лишен ДНК-связывающего домена и, следовательно, регулирует транскрипцию через ассоциации с другими ТФ. Взаимодействие SCL3 и DELLA противоположным образом влияло на транскрипцию SCL3- и DELLA-зависимых генов — как участвующих в реакциях на ГА, так и вовлеченных в метаболизм ГА (34). В недавнем сообщении обсуждалась роль SCL3 и DELLA в развитии корня, где под контролем этих регуляторов оказались другие ТФ семейства GRAS — SHR (Short-Root) и SCR, отвечающие за специализацию клеток эндодермы (58). Установлено, что DELLA-белки активируют передачу жасмонового сигнала. Они прямо взаимодействуют с растворимым белком JAZ1, ключевым репрессором жасмонового сигнала, и блокируют его способность ингибировать активность связанного с промотором белка MYC2 — ТФ с доменом bHLH/LZ (basic helix-loop-helix/leucine zipper); семейство названо по гену *v-MYC* (онкоген вирусного миелоцитоматоза) — главного активатора транскрипции жасмонат-индуцируемых генов (59, 60).

Из-за способности взаимодействовать со многими элементами других сигнальных путей DELLA-белки оказываются не только частью ГА-сигналинга, но и центральным интергатором сигнальных путей многих гормонов и внешних стимулов. В связи с этим, по мнению X.-H. Gao с соавт. (53), DELLA-белки способны адаптировать ростовую реакцию растений в зависимости от условий окружающей среды.

Итак, наследственные изменения, определяющие высоту растений и представляющие интерес для селекции, могут быть вызваны мутациями генов, вовлеченных в сложную регуляцию клеточного метаболизма на молекулярном, гормональном, эпигенетическом и транскрипционном уровнях. Среди причин, приводящих к низкорослому фенотипу, селекционеры особо выделяют изменения в регуляции активности гиббереллина, общие для разных видов растений. Наиболее жизнеспособными, пластичными и перспективными для селекции представляются генотипы с мутациями по DELLA-белкам — репрессорам гиббереллинового сигнала. С этими мутациями часто связан желаемый карликовый фенотип, но также возможно появление slender-форм. Рост растений обратно коррелирует с устойчивостью DELLA-белка к деградации в присутствии ГА. DELLA-белки обнаруживаются в ядре клеток. В их структуре выявлено много высококонсервативных участков, которые вовлечены в белок-белковые взаимодействия. DELLA-белки не имеют ДНК-связывающего домена и регулируют траскрипцию ГА-чувствительных генов, блокируя активность ТФ, вследствие чего рост замедляется. Гиббереллин, индуцируя деградацию DELLA-белков через образование сложного комплекса, обеспечивающего протеолиз, снимает DELLA-зависимую репрессию ТФ и активирует рост. Мутации, нарушающие образование этого комплекса, повышают стабильность DELLA-белка, приводя к низкорослому фенотипу. Мутации могут затрагивать структуру как самого DELLA-белка, так и других участников передачи ГА-сигнала — рецептора GID1 и белков F-box убиквитин-протеин-лигазы. Мутации, в результате которых репрессивная функция DELLA-белка подавляется, по-видимому, затрагивают GRAS домен. Открытым остается вопрос о влиянии посттрансляционных модификаций (фосфорилирования, гликозилирования) на стабильность DELLA-белков и их взаимодействия с другими бел-

ками. Этим модификациям подвергается polySTV домен. Вовлекаясь в сложные белок-белковые взаимодействиях, DELLA-белки не только участвуют в трансдукции ГА-сигналов, но, как одно из центральных звеньев в сигналинге внутренних (гормональных) и внешних (биотических и абиотических) факторов в процессах роста и развития, также выполняют роль интегратора сигналинга. Именно активность DELLA-белков может лежать в основе фенотипической пластичности и обусловливать замедленный рост растений, наблюдаемый при неблагоприятных условиях.

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику кафедры физиологии и биохимии растений СПбГУ, кандидату биологических наук О.В. Танкелюн за чтение рукописи и сделанные замечания.

[1]ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет,
199034 Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9,
e-mail: bilova.tatiana@gmail.com;
[2]ФГБНУ ФИЦ Всероссийский институт генетических ресурсов растений им. Н.И. Вавилова,
190000 Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, 42-44,
e-mail: rdash@mail.ru, irina_anisimova@inbox.ru

Поступила в редакцию 25 января 2016 года

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [*Agricultural Biology*], 2016, V. 51, № 5, pp. 571-584

MOLECULAR BASIS OF THE DWARFISM CHARACTER IN CULTIVATED PLANTS. II. DELLA-PROTEINS: STRUCTURE AND FUNCTIONS (review)

T.E. Bilova[1], D.N. Ryabova[2], I.N. Anisimova[2]

[1]*Saint Petersburg State University,* 7-9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034 Russia, e-mail bilova.tatiana@gmail.com;
[2]*Federal Research Center the N.I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources,* Federal Agency of Scientific Organizations, 42-44, ul. Bol'shaya Morskaya, St. Petersburg, 190000 Russia, e-mail rdash@mail.ru, irina_anisimova@inbox.ru

Acknowledgements:
We are grateful to Dr. O.V. Tankelyun (St. Petersburg State University) for reading the manuscript and helpful comments.
Supported by grant from Russian Science Foundation (project № 16-16-00026)
Received January 25, 2016 doi: 10.15389/agrobiology.2016.5.571eng

Abstract

The wheat gene *Rht* (*Reduced height*) which predeterminated the success of «Green revolution» and has been employed in creation of plant varieties with reduced stem elongation and resistant to stem lodging, encodes a protein containing highly conserved DELLA domain (J. Peng et al., 1999). Many other high-yield dwarf varieties also possess mutations in the genes coding DELLA proteins. Since the mutations did not affect viability and reproducibility of the plants the usage of the mutations for advanced plant breeding might be very promising (M. Ueguchi-Tanaka et al., 2007). Along with dwarfism, some mutations in the genes can lead to an opposite phenotype: to tall plants with spindly stems, the so called slender forms. What phenotype (dwarf or slender plant) would be developed depends on functionality of a protein region affected by the mutation. The paper considers in depth structure, posttranslational modifications, cellular localization and functions of DELLA proteins. The proteins being participants of complex protein-protein interactions play a role of repressors in gibberellin (GA) signal transduction. In the absence/or small concentration of GA DELLA proteins interact with specific transcriptional factor (TF) targets blocking their DNA binding activity and as a result restrain plant growth. In the presence of GA stem elongation is activated because this hormone promotes destabilization of DELLA proteins, releasing TF from their repression. Thus, restrained growth of the *rht* mutant as well as other naturally occurring dwarf plants is associated with accumulation of DELLA proteins in a result of their high stability. In turn, enhanced stability of the proteins can be caused by mutations in functionally important domains of either DELLA proteins or other players of GA signaling such as receptor GID1 and F-box proteins (GID2 in rice; SLY1 in *Arabidopsis*) of E3-ubiqutin protein ligase. They all participate in complex protein-protein interaction which is necessary for DELLA protein degradation via 26S-proteasome pathway (B.C. Willige et al., 2007; K. Hirano et al., 2010). The paper reviews a role of different functional motifs of DELLA protein in transduction of GA signal: DELLA, TVHYNP, polySTV on N-terminal part of a molecule and C-terminal GRAS-domain, containing the motifs LR, VHIID, PFYRE and SAW. DELLA-proteins possess no DNA-binding site. Most probably their repressive function is associated with GRAS-

domain via protein-protein interaction of LR region with target TFs (R. Zentella et al., 2007; K. Hirano et al., 2010). The polySTV domain plays a regulator role. Post-transcriptional modifications in the region are potentially able to change partners in protein-protein interaction and/or cellular localization of the DELLA proteins (M. Ueguchi-Tanaka et al., 2005; K. Hirano et al., 2010). A function of DELLA protein as an integrator of hormone signal ways and external factors is also discussed. In the context the DELLA proteins are considered as «correctors» of plant growth reaction depending on growth conditions (X.-H. Gao et al., 2011). Thus, the activity of DELLA proteins might underlie the plant phenotypic flexibility and promotes restrained plant growth under unfavorable environmental conditions.

Keywords: dwarfism, retard growth, gibberellin signal transduction, DELLA protein, repression function, proteolysis.

REFERENCES

1. Ueguchi-Tanaka M., Nakajima M., Motoyuki A., Matsuoka M. Gibberellin receptor and its role in gibberellin signaling in plants. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 2007, 58(1): 183-198 (doi: 10.1146/annurev.arplant.58.032806.103830).
2. Peng J., Richards D.E., Hartley N.M., Murphy G.P., Devos K.M., Flintham J.E., Beales J., Fish L.J., Worland A.J., Pelica F., Sudhakar D., Christou P., Spape J.W., Gale M.D., Harberd N.P. «Green Revolution» genes encode mutant gibberellin response modulators. *Nature*, 1999, 400(6741): 256-261 (doi: 10.1038/22307).
3. Kulaeva O.N. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal*, 2000, 6(8): 18-23 (in Russ.).
4. Achard P., Renou J.P., Berthome R., Harberd N.P., Genschik P. Plant DELLAs restrain growth and promote survival of adversity by reducing the levels of reactive oxygen species. *Curr. Biol.*, 2008, 18(9): 656-660 (doi: 10.1016/j.cub.2008.04.034).
5. Hirano K., Asano K., Tsuji H., Kawamura M., Mori H., Kitano H., Ueguchi-Tanaka M., Matsuoka M. Characterization of the molecular mechanism underlying gibberellin perception complex formation in rice. *Plant Cell*, 2010, 22(8): 2680-2696 (doi: 10.1105/tpc.110.075549).
6. Chen J., Cheng T., Wang P., Tian L., Wang G., Luo Y., Wang J., Yang L., Shi J. Genome-wide bioinformatics analysis of DELLA-family proteins from plants. *Plant Omics*, 2013, 6(3): 201-207.
7. Achard P., Genschik P. Releasing the brakes of plant growth: how GAs shutdown DELLA proteins. *J. Exp. Bot.*, 2009, 60(4): 1085-1092 (doi: 10.1093/jxb/ern301).
8. Wang F., Zhu D., Huang X., Li S., Gong Y., Yao Q., Fu X., Fan L.-M., Deng X.W. Biochemical insights on degradation of *Arabidopsis* DELLA proteins gained from a cell-free assay system. *Plant Cell*, 2009, 21: 2378-2390 (doi: 10.1105/tpc.108.065433).
9. Winkler R.G., Freeling M. Physiological genetics of the dominant gibberellin-nonresponsive maize dwarfs, *Dwarf8* and *Dwarf9*. *Planta*, 1994, 193(3): 341-348 (doi: 10.1007/BF00201811).
10. Lawit S.J., Wych H.M., Xu D., Kundu S., Tomes D.T. Maize DELLA proteins Dwarf plant8 and Dwarf plant9 as modulators of plant development. *Plant Cell Physiol.*, 2010, 51(11): 1854-1868 (doi: 10.1093/pcp/pcq153).
11. Pearce S., Saville R., Vaughan S.P., Chandler P.M., Wilhelm E.P., Sparks A.C., Al-Caff N., Korolev A., Boulton M.I., Phillips A.L., Hedden P., Nicholson P., Thomas S.G. Molecular characterization of *Rht-1* dwarfing genes in hexaploid wheat. *Plant Physiol.*, 2011, 157(4): 1820-1831 (doi: 10.1104/pp.111.183657).
12. Muangprom A., Thomas S.G., Sun T.P., Osborn T.C. A novel dwarfing mutation in a green revolution gene from *Brassica rapa*. *Plant Physiol.*, 2005, 137(3): 931-938 (doi: 10.1104/pp.104.057646).
13. Boss P.K., Thomas M.R. Association of dwarfism and floral induction with a grape «green revolution» mutation. *Nature*, 2002, 416(6883): 847-850 (doi: 10.1038/416847a).
14. Ikeda A., Ueguchi-Tanaka M., Sonoda Y., Kitano H., Koshioka M., Futsuhara Y., Matsuoka M., Yamaguchi J. *slender* Rice, a constitutive gibberellin response mutant is caused by a null mutation of the *SLR1* gene, an ortholog of the height-regulating gene *GAI/RGA/RHT/D8*. *Plant Cell*, 2001, 13(5): 999-1010 (doi: 10.1105/tpc.13.5.999).
15. Chandler P.M., Marion-Poll A., Ellis M., Gubler F. Mutants at the *Slender1* locus of 'Himalaya' barley: molecular and physiological characterization. *Plant Physiol.*, 2002, 129(1): 181-190 (doi: 10.1104/pp.010917).
16. Weston D.E., Elliott R.C., Lester D.R., Rameau C., Reid J.B., Murfet I.C., Ross J.J. The pea DELLA proteins LA and CRY are important regulators of gibberellin synthesis and root growth. *Plant Physiol.*, 2008, 147(1): 199-205 (doi: 10.1104/pp.108.115808).
17. De Lucas M., Daviere J.-M., Rodriguez-Falcon M., Pontin M., Iglesias-Pedraz J.M., Lorrain S., Fankhause C., Blazquez M.A., Titarenko E., Prat S. A molecular framework for light and gibberellin control of cell elongation. *Nature*, 2008, 451(7177): 480-484 (doi: 10.1038/nature06520).
18. Bassel G.W., Mullen R.T., Bewley J.D. *Procera* is a putative DELLA mutant in tomato (*Solanum lycopersicum*): effects on the seed and vegetative plant. *J. Exp. Bot.*, 2008, 59(3): 585-593 (doi: 10.1093/jxb/erm354).

19. Peng J., Carol P., Richards D.E., King K.E., Cowling R.J., Murphy G.P., Harberd N.P. The *Arabidopsis GAI* gene defines a signaling pathway that negatively regulates gibberellin responses. *Genes Dev.*, 1997, 11(23): 3194-3205 (doi: 10.1101/gad.11.23.3194).
20. Silverstone A.L., Ciampaglio C.N., Sun T. The *Arabidopsis RGA* gene encodes a transcriptional regulator repressing the gibberellin signal transduction pathway. *Plant Cell*, 1998, 10(3): 155-169 (doi: 10.1105/tpc.10.2.155).
21. Wen C.K., Chang C. *Arabidopsis RGL1* encodes a negative regulator of gibberellin responses. *Plant Cell*, 2002, 14(1): 87-100 (doi: 10.1105/tpc.010325).
22. Tyler L., Thomas S.G., Hu J., Dill A., Alonso J.M., Ecker J.R., Sun T. DELLA proteins and gibberellin-regulated seed germination and floral development in *Arabidopsis*. *Plant Physiol.*, 2004, 135(2): 1008-1019 (doi: 10.1104/pp.104.039578).
23. Ariizumi T., Steber C.M. Ubiquitin becomes ubiquitous in GA signaling. In: *Plant physiology*. L. Taiz, E. Zeiger (eds.). Sunderland, MA, 2006. V. 20: 20.3. Available http://www.ars.usda.gov/research/publications/publications.htm?SEQ_NO_115=198851. No date.
24. Dill A., Sun T.-P. Synergistic derepression of gibberellin signaling by removing RGA and GAI function in *Arabidopsis thaliana*. *Genetics*, 2001, 159: 777-785.
25. Ogawa M., Kusano T., Katsumi M., Sano H. Rice gibberellin-insensitive gene homolog, *OsGAI*, encodes a nuclear-localized protein capable of gene activation at transcriptional level. *Gene*, 2000, 245(1): 21-29 (doi: 10.1016/S0378-1119(00)00018-4).
26. Fleck B., Harberd N.P. Evidence that the *Arabidopsis* nuclear gibberellin signaling protein GAI is not destabilized by gibberellin. *Plant J.*, 2002, 32(6): 935-947 (doi: 10.1046/j.1365-313X.2002.01478.x).
27. Ueguchi-Tanaka M., Ashikari M., Nakajima M., Itoh H., Katoh E., Kobayashi M., Chow T.Y., Hsing Y.I., Kitano H., Yamaguchi I., Matsuoka M. *GIBBERELLIN INSENSITIVE DWARF1* encodes a soluble receptor for gibberellins. *Nature*, 2005, 437(7059): 693-698 (doi: 10.1038/nature04028).
28. Murase K., Hirano Y., Sun T.-P., Hakoshima T. Gibberellin induced DELLA recognition by the gibberellin receptor GID1. *Nature*, 2008, 456(7221): 459-463 (doi: 10.1038/nature07519).
29. Hartweck L.M. Gibberellin signaling. *Planta*, 2008, 229(1): 1-13 (doi: 10.1007/s00425-008-0830-1).
30. Itoh H., Ueguchi-Tanaka M., Sato Y., Ashikari M., Matsuoka M. The gibberellin signaling pathway is regulated by appearance and disappearance of SLENDER RICE1 in nuclei. *Plant Cell*, 2002, 14(1): 57-70 (doi: 10.1105/tpc.010319).
31. Willige B.C., Ghosh S., Nill C., Zourelidou M., Dohmann E.M., Maier A., Schwechheimer C. The DELLA domain of GA INSENSITIVE mediates the interaction with the GA INSENSITIVE DWARF1a gibberellin receptor of *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2007, 19(4): 1209-1220 (doi: 10.1105/tpc.107.051441).
32. Cassani E., Bertolini E., Badone F.C., Landoni M., Gavina D., Sirizzotti A., Pilu R. Characterization of the first dominant dwarf maize mutant carrying a single amino acid insertion in the VHYNP domain of the *dwarf8* gene. *Mol. Breed.*, 2009, 24(4): 375-385 (doi: 10.1007/s11032-009-9298-3).
33. Itoh H., Shimada A., Ueguchi-Tanaka M., Kamiya N., Hasegawa Y., Ashikari M., Matsuoka M. Overexpression of a GRAS protein lacking the DELLA domain confers altered gibberellin responses in rice. *Plant J.*, 2005, 44(4): 669-679 (doi: 10.1111/j.1365-313X.2005.02562.x).
34. Sun T.-P. The molecular mechanism and evolution of the review GA–GID1–DELLA signaling module in plants. *Curr. Biol.*, 2011, 21(9): R338-R345 (doi: 10.1016/j.cub.2011.02.036).
35. Dill A., Thomas S.G., Hu J., Steber C.M., Sun T.-P. The Arabidopsis F-box protein SLEEPY1 targets gibberellin signaling repressors for gibberellin-induced degradation. *Plant Cell*, 2004, 16: 1392-1405 (doi: 10.1105/tpc.020958).
36. Ramos M.L., Altieri E., Bulos M., Sala C.A. Phenotypic characterization, genetic mapping and candidate gene analysis of a source conferring reduced plant height in sunflower. *Theor. Appl. Genet.*, 2013, 126(1): 251-263 (doi: 10.1007/s00122-012-1978-4).
37. Asano K., Hirano K., Ueguchi-Tanaka M., Angeles-Shim R.B., Komura T., Satoh H., Kitano H., Matsuoka M., Ashikari M. Isolation and characterization of dominant dwarf mutants, *Slr1-d*, in rice. *Mol. Genet. Genomics*, 2009, 281: 223-231 (doi: 10.1007/s00438-008-0406-6).
38. Silverstone A.L., Tseng T.-S., Swain S., Dill A., Jeong S.Y., Olszewski N.E., Sun T.-P. Functional analysis of SPINDLY in gibberellins signaling in *Arabidopsis*. *Plant Physiol.*, 2007, 143(2): 987-1000 (doi: 10.1104/pp.106.091025).
39. Shimada A., Ueguchi-Tanaka M., Sakamoto T., Fujioka S., Takatsuto S., Yoshida S., Sazuka T., Ashikari M., Matsuoka M. The rice *SPINDLY* gene functions as a negative regulator of gibberellins signaling by controlling the suppressive function of the DELLA protein, SLR1, and modulating brassinosteroid synthesis. *Plant J.*, 2006, 48(3): 390-402 (doi: 10.1111/j.1365-313X.2006.02875.x).
40. Sasaki A., Itoh H., Gomi K., Ueguchi-Tanaka M., Ishiyama K., Kobayashi M., Jeong D.H., An G., Kitano H., Ashikari M., Matsuoka M. Accumulation of phosphorylated repressor for gibberellin signaling in an F-box mutant. *Science*, 2003, 299(5614): 1896-1898 (doi: 10.1126/science.1081077).

41. Richter R., Behringer C., Muller I.K., Schwechheimer C. The GATA-type transcription factors GNC and GNL/CGA1 repress gibberellin signaling downstream from DELLA proteins and PHYTOCHROME-INTERACTING FACTORS. *Genes Dev.*, 2010, 24(18): 2093-2104 (doi: 10.1101/gad.594910).
42. Zhang Z.-L., Ogawab M., Fleeta C.M., Zentella R., Hua J., Heoc J.-O., Limc J., Kamiyab Y., Yamaguchib S., Sun T. SCARECROW-LIKE 3 promotes gibberellin signaling by antagonizing master growth repressor DELLA in *Arabidopsis*. *PNAS USA*, 2011, 108(5): 2160-2165 (doi: 10.1073/pnas.1012232108).
43. Itoh H., Sasaki A., Ueguchi-Tanaka K., Kobayashi M., Hasegawa Y., Minami E., Ashikari M., Matsuoka M. Dissection of the phosphorylation of rice DELLA protein, SLENDER RICE1. *Plant Cell Physiol.*, 2005, 46(8): 1392-1399 (doi: 10.1093/pcp/pci152).
44. Hussain A., Cao D., Peng J. Identification of conserved tyrosine residues important for gibberellin sensitivity of *Arabidopsis* RGL2 protein. *Planta*, 2007, 226(2): 475-483 (doi: 10.1007/s00425-007-0497-z).
45. Dai C., Xue H.-W. Rice early flowering1, a CKI, phosphorylates DELLA protein SLR1 to negatively regulate gibberellin signalling. *The EMBO Journal*, 2010, 29: 1916-1927 (doi: 10.1038/emboj.2010.75).
46. Jacobsen S.E., Binkowski K.A., Olszewski N.E. SPINDLY, a tetratricopeptide repeat protein involved in gibberellins signal transduction in *Arabidopsis*. *PNAS USA*, 1996, 93(17): 9292-9296 (doi: 10.1073/pnas.93.17.9292).
47. Pysh L.D., Wysocka-Diller J.W., Camilleri C., Bouchez D., Benfey P.N. The *GRAS* gene family in *Arabidopsis*: sequence characterization and basic expression analysis of the *SCARECROW-LIKE* genes. *Plant J.*, 1999, 18(1): 111-119 (doi: 10.1046/j.1365-313X.1999.00431.x).
48. Tian C., Wan P., Sun S., Li J., Chen M. Genome-wide analysis of the *GRAS* gene family in rice and *Arabidopsis*. *Plant Mol. Biol.*, 2004, 54(4): 519-532 (doi: 10.1023/B:PLAN.0000038256.89809.57).
49. Hirsch S., Oldroyd G.E.D. GRAS-domain transcription factors that regulate plant development. *Plant Signal. Behav.*, 2009, 4(8): 698-700 (doi: 10.4161/psb.4.8.9176).
50. Zentella R., Zhang Z.L., Park M., Thomas S.G., Endo A., Murase K., Fleet C.M., Jikumaru Y., Nambara E., Kamiya Y., Sun T.P. Global analysis of DELLA direct targets in Early Gibberellin Signaling in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2007, 19(10): 3037-3057 (doi: 10.1105/tpc.107.054999).
51. Yoshida H., Hirano K., Sato T., Mitsuda N., Nomoto M., Maeo K., Koketsu E., Mitani R., Kawamura M., Ishiguro S., Tada Y., Ohme-Takagi M., Matsuoka M., Ueguchi-Tanaka M. DELLA protein functions as a transcriptional activator through the DNA binding of the indeterminate domain family proteins. *PNAS USA*, 2014, 111(21): 7861-7866 (doi: 10.1073/pnas.1321669111).
52. Bolle C. The role of GRAS proteins in plant signal transduction and development. *Planta*, 2004, 218(5): 683-692 (doi: 10.1007/s00425-004-1203-z).
53. Gao X.-H., Xiao S.-L., Yao Q.-F., Wang Y.-J., Fu X.-D. An updated GA signaling «Relief of repression» regulatory model. *Mol. Plant.*, 2011, 4(4): 601-606 (doi: 10.1093/mp/ssr046).
54. Achard P., Cheng H., De Grauwe L., Decat J., Schoutteten H., Moritz T., Van Der Straeten D., Peng J., Harberd N.P. Integration of plant responses to environmentally activated phytohormonal signals. *Science*, 2006, 311(5757): 91-94 (doi: 10.1126/science.1118642).
55. Feng S., Martinez C., Gusmaroli G., Wang Y., Zhou J., Wang F., Chen L.Y., Yu L., Iglesias-Pedraz J.M., Kircher S., Schafer E., Fu X.D., Fan L.M., Deng X.W. Coordinated regulation of *Arabidopsis thaliana* development by light and gibberellins. *Nature*, 2008, 451(7177): 475-479 (doi: 10.1038/nature06448).
56. Alabadi D., Gallego-Bartolome J., Orlando L., Garcia-Carcel L., Rubio V., Martinez C., Frigerio M., Iglesias-Pedraz J.M., Espinosa A., Deng X.W., Blazquez M.A. Gibberellins modulate light signaling pathways to prevent *Arabidopsis* seedling de-etiolation in darkness. *Plant J.*, 2008, 53(2): 324-335 (doi: 10.1111/j.1365-313X.2007.03346.x).
57. Arnaud N., Grain T., Sorefan K., Fuentes S., Wood T.A., Lawrenson T., Sablowski R., Ostergaard L. Gibberellins control fruit patterning in *Arabidopsis thaliana*. *Gene Dev.*, 2010, 24(19): 2127-2132 (doi: 10.1101/gad.593410).
58. Ubeda-Tomás S., Swarup R., Coates J., Swarup K., Laplaze L., Beemster G.T.S., Hedden P., Bhalerao R., Bennett M.J. Root growth in *Arabidopsis* requires gibberellin/DELLA signalling in the endodermis. *Nat. Cell Biol.*, 2008, 10(5): 625-628 (doi: 10.1038/ncb1726).
59. Hou X., Lee L.Y.C., Xia K., Yan Y., Yu H. DELLAs modulate jasmonate signaling via competitive binding to JAZs. *Dev. Cell*, 2010, 19(6): 884-894 (doi: 10.1016/j.devcel.2010.10.024).
60. Wild M., Davière J.M., Cheminant S., Regnault T., Baumberger N., Heintz D., Baltz R., Genschik P., Achard P. The *Arabidopsis* DELLA *RGA-LIKE3* is a direct target of MYC2 and modulates jasmonate signaling responses. *Plant Cell*, 2012, 24(8): 3307-3319 (doi: 10.1105/tpc.112.101428).