

УДК 581.1

## РЕЦЕПТОРЫ ПЕПТИДОВ CLE У РАСТЕНИЙ

© 2020 г. Л. О. Полюшкевич<sup>a, \*</sup>, М. С. Ганчева<sup>a, b</sup>, И. Е. Додуева<sup>a</sup>, Л. А. Лутова<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Санкт-Петербургский государственный университет,  
кафедра генетики и биотехнологии, Санкт-Петербург, Россия

<sup>b</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский институт  
сельскохозяйственной микробиологии, Санкт-Петербург, Россия

\*e-mail: mion02@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.12.2018 г.

После доработки 21.03.2019 г.

Принята к публикации 26.03.2019 г.

Рецепторы, в частности рецепторные киназы, являются неотъемлемой частью сигнальных путей, регулирующих рост, развитие растения и реакцию на внешние факторы. Рецепторами пептидов CLE, вовлеченных в развитие и функционирование различных типов меристем, является сборная группа киназ, большая часть которых имеет лейцин-богатые повторы в лиганд-связывающем домене. В данном обзоре рассматриваются многолетние исследования рецепторных киназ, участвующих в передаче сигналов от пептидов CLE.

**Ключевые слова:** пептиды CLE, рецепторные киназы, передача сигнала пептидов CLE, транскрипционные факторы WOX

**DOI:** 10.31857/S0015330320010285

### ВВЕДЕНИЕ

Развитие растений строго регулируется разнообразными сигнальными путями, которые обеспечивают межклеточную коммуникацию и последующую внутриклеточную передачу сигнала. Медиаторами в сигнальных путях могут быть гормоны небелковой и белковой природы. К последним относится семейство пептидных гормонов CLAVATA3 (CLV3)/EMBRYO SURROUNDING REGION-related (CLE) [1], которые регулируют активность камбия, апикальных меристем побега и корня, бобово-ризобияльный симбиоз, взаимодействие с паразитическими галловыми нематодами, а также участвуют в ответе на абиотический стресс и изменения условий окружающей среды. Пептиды CLE синтезируются из более крупного белка-предшественника, впоследствии претерпевающего протеолитический процессинг, в результате которого образуется пептид из 12-13 АК. Кроме того, в процессе созревания пептидов CLE происходит модификация некоторых АК – сульфатирование тирозина и гидроксигирование пролина с последующим арабинозилированием гидроксипролина [1]. Модификации необходимы для правильной конформации пептидов, благо-

даря которой они связываются со своими рецепторами.

Рецепторы пептидов CLE относятся к группе рецепторных серин/треонин-киназ (ПК, receptor kinases – RKs), доменная организация которых очень похожа на таковую у рецепторов с тирозинкиназной активностью животных. Однако рецепторы растений и животных негомологичны и, скорее всего, возникли в результате конвергентной эволюции [2]. Среди ПК можно выделить трансмембранные рецепторы с киназной активностью, рецептор-подобные цитоплазматические киназы и рецептор-подобные трансмембранные белки [3]. Трансмембранные рецепторы с киназной активностью состоят из трех функциональных доменов: внеклеточного лиганд-связывающего домена, трансмембранного домена и внутриклеточного серин/треонин киназного домена. У рецептор-подобных белков отсутствует киназный домен; в состав их молекулы входят внеклеточный рецепторный домен, трансмембранный домен и небольшой цитоплазматический “хвостик” – С-конец. Рецептор-подобные цитоплазматические киназы, наоборот, лишены внеклеточного рецепторного домена, однако у них имеется внутриклеточный серин/треонин киназный домен.

Обязательным условием функционирования ПК является их объединение в мультимеры. Например, мономеры CLAVATA1 (CLV1) объединяются в

**Сокращения:** АК – аминокислота, КАМ – корневая апикальная меристема, ЛБП – лейцин-богатые повторы, ПАМ – побеговая апикальная меристема, РК – рецепторная киназа, РПК – рецептор-подобный комплекс, ТФ – транскрипционный фактор.

гомодимер, который способен связывать лиганд CLAVATA3 (CLV3) и передавать поступивший сигнал, а рецептор-подобный белок CLAVATA2 (CLV2) и рецептор-подобная киназа CORYNE (CRN) образуют гетеродимер на плазматической мембране [4]. Кроме того, для более прочного и точного взаимодействия с лигандами РК необходимы ко-рецепторы, которые также относятся к группе РК, но, как правило, содержат более короткие рецепторные домены. Так, ко-рецепторами CLV1 являются CLAVATA3 INSENSITIVE RECEPTOR KINASEs (CIKs) [5]. От РК сигнал передается путем автофосфорилирования или трансфосфорилирования киназного домена и последующего фосфорилирования специфических субстратов. Регуляция работы рецептора осуществляется благодаря дефосфорилированию: известно, что в подавлении активности РК участвуют протеинфосфатазы, например, KAPP (KINASE-ASSOCIATED PROTEIN PHOSPHATASE) (у РК CLAVATA1) и PP2A (PROTEIN PHOSPHATASE 2A) (у РК ARABIDOPSIS CRINKLY4).

Семейство генов, кодирующих РК растений, делится на 44 подсемейства и является одним из крупнейших у *Arabidopsis*: к нему относится 2.5% всех белок-кодирующих генов. Треть этого семейства составляют РК, имеющие лейцин-богатые повторы во внеклеточном домене (РК-ЛБП, в англоязычной литературе LRR-RK – Leucin-Rich Repeat containing Receptor Kinases) [6]. РК-ЛБП подразделяются на 12 подсемейств, которые отличаются друг от друга количеством и расположением ЛБП. Они участвуют в процессах роста и развития растительного организма, а также в формировании иммунного ответа: например, CLV1 контролирует активность клеток апикальной меристемы побега [7], TDR/PXY – клеток камбия [8]; RUL1 вовлечен во вторичный рост [9], SERK – в микроспорогенез и эмбриогенез [10]; FLS2 обеспечивает защиту от бактериальных патогенов [11, 12]. РК-ЛБП являются основными рецепторами пептидных фитогормонов, а также лигандов небелковой природы (например, РК-ЛБП BRI1 является рецептором brassinosterоидов). С другой стороны, помимо РК-ЛБП, в рецепции пептидов CLE могут участвовать РК других групп, например, ARABIDOPSIS CRINKLY4 (ACR4), относящийся к подсемейству CRINKLY4 и вместо ЛБП имеющий во внеклеточном домене повторы, названные crinkly [3].

В данном обзоре мы попытались суммировать накопленные данные о тех РК, лигандами которых являются пептиды семейства CLE (рис. 1), и в первую очередь обратить внимание на исследования последних лет, раскрывающие новые детали молекулярных механизмов рецепции пептидов CLE и передачи их сигнала в клетках растений.

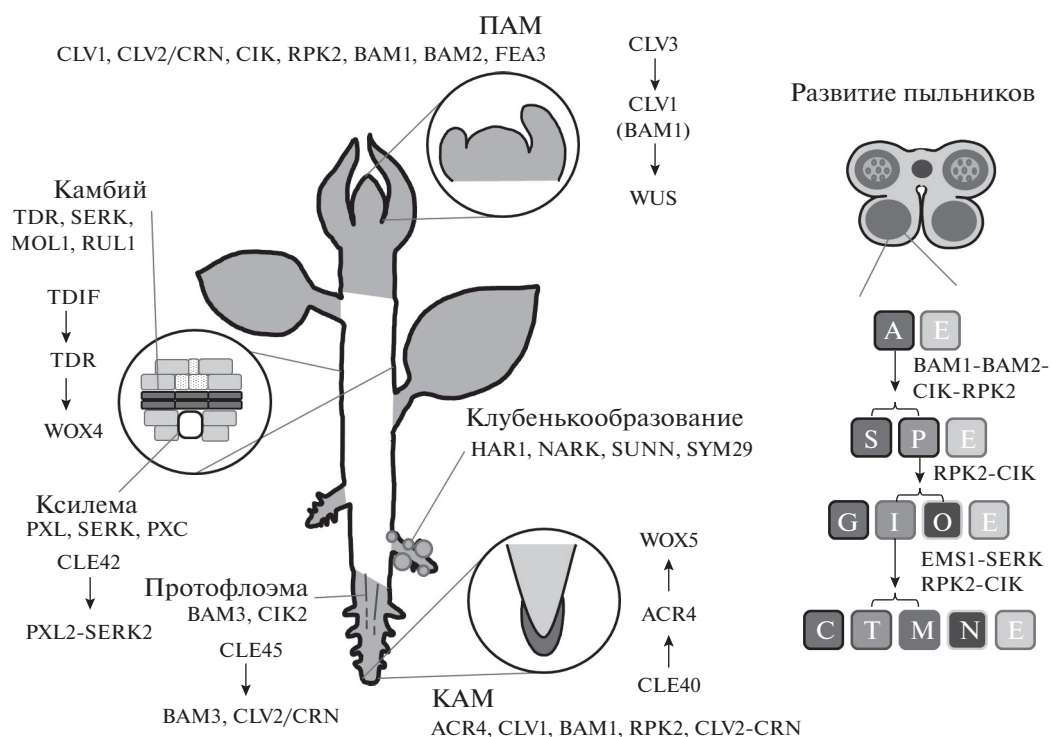
## CLAVATA1 (CLV1)

CLV1, РК с трансмембранным доменом, является первым идентифицированным рецептором пептидов CLE [13]. Его внеклеточный домен состоит из 21 ЛБП, которые напоминают ЛБП, найденные у животных [14], и участвуют в белок-белковых взаимодействиях. CLV1 относится к подсемейству РК-ЛБП XI [15]. Мутации в гене CLV1 приводят к накоплению недифференцированных клеток во всех слоях вегетативной ПАМ и меристемы соцветия, что вызывает значительное увеличение объема меристемы [13, 14, 16]. Ген *CLV1* экспрессируется в центральной зоне ПАМ, в то время как белок CLV1 локализуется как в центральной зоне, так и в поверхностных слоях меристемы [14]. Это означает, что CLV1 может функционировать неклеточноавтономно, т.е. синтезироваться в одних клетках, но выполнять свои функции и в других.

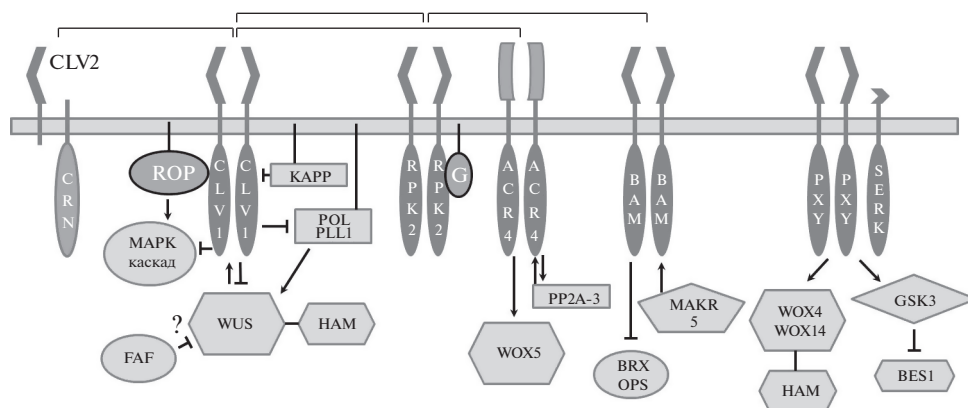
Лигандом CLV1 в ПАМ является пептид CLV3 – первый выявленный пептид CLE [17]. Фенотип мутантов *clv3* так же, как и *clv1*, характеризуется увеличенным объемом ПАМ и меристемы соцветия. Было показано, что CLV3 непосредственно связывается с внеклеточным доменом CLV1, формируя пару лиганд-рецептор [18]. Также было показано, что обработка CLV3 способствует фосфорилированию CLV1 [19]. По аналогии с рецепторами животных, CLV1 в ПАМ локализуется в плазматической мембране в форме гомодимера, с которым связывается CLV3 [4]. Димеризация сближает киназные домены мономеров, что приводит к межмолекулярному фосфорилированию.

Было показано, что РК CLV1 играет сходную роль в регуляции КАМ, взаимодействуя с РК ACR4 – основным регулятором пула стволовых клеток КАМ и рецептором пептида CLE40, который в КАМ выполняет функции, аналогичные CLV3 в ПАМ (см. ниже). Области экспрессии CLV1 и ACR4 в КАМ перекрываются; белки CLV1 и ACR4 ко-локализуются в плазмалемме и способны к образованию гомо- и гетеромерных комплексов [20].

Хотя рецепция CLV3 с помощью CLV1 и других РК довольно активно изучается, дальнейшая передача сигнала от рецептора CLV1 изучена слабо (рис. 2). Так как фосфорилирование киназного домена CLV1 является ключевым для его функционирования, регулирование статуса фосфорилирования играет важнейшую роль в передаче сигнала. Действительно, дальнейшую передачу сигнала от CLV1 может блокировать фосфатаза KINASE-ASSOCIATED PROTEIN PHOSPHATASE (KAPP), которая непосредственно связывается с CLV1 и негативно регулирует его функционирование [21, 22]. KAPP является негативным регулятором передачи сигнала большого количества РК, участвующих в связывании различных пеп-



**Рис. 1.** Участие рецепторов пептидов CLE в развитии растений. ПАМ – побеговая апикальная меристема; КАМ – корневая апикальная меристема; А – археспориальная клетка; Е – эпидермис; S – первичная спорогенная клетка; P – первичная парихетальная клетка; G – спорогенная клетка; I – внутренняя вторичная парихетальная клетка; O – внутренняя вторичная парихетальная клетка; С – материнская клетка микроспоры; Т – тапетум; М – средний слой; N – эндотелий (по Cui с соавт. [61]).



**Рис. 2.** Передача сигнала от рецепторов пептидов CLE к мишеням. Скобками обозначены рецепторы, которые образуют комплексы.

тидных фитогормонов, таких как HAESA, RLK4, FLS2, SERK1, и в том числе CLV1 [23]. Было показано, что сверхэкспрессия *KAPP* имитирует фенотип мутантов *clv1*, а мутации в генах *CLV1* и *CLV3* никак не влияют на экспрессию гена *KAPP*. Белок *KAPP* содержит несколько доменов: мембранный якорь, киназ-связывающий домен (kinase-interacting forkhead-associated domain domain, KI-FHA), домен фосфатазы 2С типа (2С protein

phosphatase, PP2C). Было показано, что KI-FHA домен связывается только с фосфорилированными РК и не может связываться с не фосфорилированными. Таким образом, *KAPP* использует домен KI-FHA для взаимодействия с фосфорилированным киназным доменом РК, а домен PP2C дефосфорилирует РК [23]. Помимо *KAPP*, в регуляции активности CLV1 также могут участвовать протеинфосфатазы POLTERGEIST (POL) и

POL-LIKE 1 (PLL1), относящиеся к другому подклассу PP2C, чем KAPP [24]. Мутации *pol* и *pll* не имеют собственного фенотипического проявления, но частично восстанавливают нормальный фенотип у мутантов *clv1*, *clv2* и *clv3*. Сверхэкспрессия генов *POL* и *PLL1* позитивно влияет на экспрессию *WUS*, в то время как *CLV1* негативно регулирует активность *POL* и *PLL1* [25].

Итак, протеинфосфатазы KAPP *POL* и *PLL1* действуют ниже РК *CLV1* и являются негативными регуляторами ее сигналинга. Как же происходит передача сигнала от *CLV1* к нижележащим мишеням? Было известно, что многие РК животных ассоциированы с малыми ГТФазами семейства Ras. Ортологи этого семейства не были обнаружены у растений, однако, было выявлено подсемейство малых ГТФаз Rho, одна из которых, названная ROP (Rho GTPase-related protein), взаимодействует с *CLV1*, на основании чего было предположено ее участие в дальнейшей передаче сигнала от *CLV1* [26]. Известно, что малые ГТФазы обычно ассоциированы с MAP-киназным каскадом, таким образом, ROP может взаимодействовать с MAP-киназами MKK4 и/или MPK6 в пути передачи сигнала от *CLV3*. Действительно, сверхэкспрессия *MKK4* компенсирует проявление мутации *clv1* в плодolistиках [19], таким образом, *CLV1* является негативным регулятором MAP-киназного каскада.

Мишенью пути передачи сигнала, запускаемого рецептором *CLV1*, является ген *WUSCHEL (WUS)*, кодирующий ТФ с гомеодоменом [27]. *WUS* является первым выявленным представителем семейства ТФ, названного *WUSCHEL-RELATED HOMEOBOX (WOX)*, и необходим для поддержания клетками ПАМ меристематического статуса. В активно функционирующей ПАМ экспрессия *WUS* наблюдается в небольшой группе клеток центральной зоны, названной организующим центром: эта группа клеток является источником сигнала, подавляющего дифференцировку ствольных клеток ПАМ (этим сигналом и оказался ТФ *WUS*). Мутанты *wus* на стадии зародыша не способны к формированию правильно организованной ПАМ, а позднее их дефектная ПАМ перестает функционировать, образуя aberrантную плоскую структуру. В то же время у мутантов *clv* зона экспрессии *WUS* расширена [28] – это позволило предположить, что гены *CLV* негативно регулируют транскрипцию *WUS*. Анализ комбинаций двойных мутантов по этим генам показал, что эктопическая экспрессия *WUS* необходима для разрастания ПАМ у растений *clv*. ТФ *WUS* может действовать в качестве как позитивного, так и негативного регулятора своих мишеней, при этом он способен перемещаться в другие клетки по плазмодесмам. К мишеням негативной регуляции ТФ *WUS* относятся ряд генов, обеспечивающих дифференцировку клеток ПАМ [29]. В то же время, перемеща-

ясь в слои клеток туники, ТФ *WUS* индуцирует экспрессию гена *CLV3*, своего репрессора.

В регуляторном модуле *CLV-WUS* также участвует ряд других белков. Например, члены семейства HAIRY MERISTEM (HAM), относящиеся к ТФ с GRAS доменом, являются кофакторами ТФ *WOX*. У *HAM1/HAM2* и *WUS* оказались одинаковые мишени, а их взаимодействие необходимо для пролиферации ствольных клеток в ПАМ [30]. Помимо этого, были обнаружены белки, названные FANTASTIC FOUR (FAF1-4) [31]. Гены *FAF* кодируют специфичные для растений белки с неизвестной функцией. Оказалось, что белки *FAF2* и *FAF4* могут влиять на размер ПАМ через изменение экспрессии *WUS*. Предположительно, они являются репрессорами *WUS*, так как при сверхэкспрессии *FAF* ингибируется *WUS*: действительно, у *FAF* есть короткий мотив L-X-L-X-L, который напоминает репрессорный мотив EAR. При этом экспрессия генов *FAF2* и *FAF4* негативно регулируется *CLV3*, так как их экспрессия сильно повышалась у мутанта *clv3* [31].

#### *CLAVATA2-CORYNE (CLV2-CRN)*

Ген *CLAVATA2 (CLV2)* кодирует рецептор-подобный белок с ЛБП, локализующийся в плазматической мембране и лишенный цитоплазматического киназного домена [32]. Мутации в гене *CLV2* приводят к появлению фенотипов, сходных с фенотипами *clv3* и *clv1*, из-за чего было высказано предположение о том, что эти три гена могут совместно участвовать в координации пролиферации и дифференцировки клеток в ПАМ. Однако роль *CLV2* этим не ограничивается: ген *CLV2* экспрессируется не только в ПАМ, но во многих других тканях, участвуя в разных процессах развития и в защитных механизмах, направленных против бактерий и нематод [33, 34]. В целом, мутации в гене *CLV2* характеризуются плейотропным эффектом: у мутантов *clv2* наблюдаются разросшаяся ПАМ, увеличенное количество образующихся органов, удлиненные цветоножки, укороченные пыльники, отсутствие внешних стенок завязи, узкие и маленькие розеточные листья [35].

Так как у *CLV2* нет внутриклеточного киназного домена, этот белок не может самостоятельно передавать сигнал от *CLV3*. Оказалось, что рецептор-подобная киназа *CORYNE (CRN)/SUPPRESSOR OF LLP1 2 (SOL2)*, у которой отсутствует внеклеточный домен, может взаимодействовать с *CLV2* через трансмембранный и соседний юкстамембранный домен, образуя РПК, который включает в себя лиганд-связывающий внеклеточный домен *CLV2* и внутриклеточный киназный домен *CRN* (рис. 2) [4, 36, 37]. Было предположено, что пептид *CLV3* рецептируется и РК *CLV1* и РПК *CLV2-CRN*. В ПАМ двойные мутанты *clv1 clv2* и *clv1 crn* демонстрируют усиление дефектов, види-

мых у мутанта *clv1*, в то время как фенотип *clv2 crn* схож с мутантом *clv2* [37]. Однако впоследствии оказалось, что CRN представляет собой псевдокиназу, то есть киназная активность CRN не является необходимой для передачи сигнала [38]. Помимо этого, было показано, что CLV3 связывается напрямую с РК CLV1 и BAM1 (см. ниже), но не с CLV2, которая, однако, способна взаимодействовать с другими пептидами CLE [39]. Возможно, CLV2-CRN стабилизирует мультибелковый комплекс CLV1, который обеспечивает передачу сигнала CLV3 [4, 40]. Вспомогательную функцию CLV2-CRN по отношению к CLV1 подтверждает работа Muller с соавт. [37]: при сверхэкспрессии *CLV3* нормальный фенотип восстанавливался только у мутантов *crn* и *clv2*, но не у *clv1*. Somssich с соавт. [40] продемонстрировали, что комплексы CLV1-CLV1, CLV2-CRN и CLV1-CLV2-CRN формируются на мембране и без наличия лиганда. Обработка пептидом CLV3 вызывает дополнительное образование комплексов, и число комплексов CLV1-CLV2-CRN возрастает. Таким образом, РПК CLV2-CRN, вероятно, может выступать в качестве самостоятельного рецептора, но также может взаимодействовать с другими РК для передачи сигнала CLE-пептидов.

Гетеродимеры CLV2-CRN могут взаимодействовать с РК не только в ПАМ, но и в КАМ, участвуя в ее поддержании. Корни мутантов *clv2* и *crn* нечувствительны к обработке пептидами CLE, что указывает на участие CLV2 и CRN в сигнальном пептидов CLE при поддержании гомеостаза КАМ [36]. В частности, к ингибированию роста корня только при наличии активной CLV2 приводит сверхэкспрессия генов *CLE14*, *CLE19*, *CLE20* и *CLE40* – считается, что эти пептиды могут быть лигандами CLV2 в КАМ [41, 42]. С другой стороны, судя по нечувствительности мутанта *crn* к пептидам, CRN, вероятно, участвует в рецепции CLV3, CLE8, CLE9/10, CLE11, CLE13, CLE14, CLE16, CLE18, CLE20, CLE21, CLE25, CLE26, CLE40 [43]. Возможно, еще одной функцией CLV2 является ингибирование формирования сосудов протоксилемы совместно с пептидом CLE10: у мутантов *clv2* в корнях наблюдалось повышение количества сосудов протоксилемы, а сами мутанты оказались нечувствительны к обработке CLE10 [44].

CLV2 также вовлечен во взаимодействия между растением и некоторыми патогенами. Одним из самых ярких примеров коэволюции патогенов и растения-хозяина является способность ряда нематод, индуцирующих галлы на корнях растений, к синтезу и секреции пептидов CLE. Сверхэкспрессия *CLE* генов нематод в организме растений приводит к преждевременной терминации КАМ и укорочению корней [34]. Показано, что CLV2 совместно с CLV1 и CRN необходим для связывания с пептидами CLE нематод для успеш-

ного инфицирования корней растения [34]. Кроме того, CLV2 и CLV1 регулируют восприимчивость растений к некоторым патогенам, например, к возбудителю бактериального вилта *Ralstonia solanacearum* и к представителю оомицетов *Hyaloperonospora arabidopsidis*: мутанты *clv1*, *clv2* устойчивы к этим патогенам. Было показано, что в восприимчивости к патогенам не задействованы механизмы, регулирующие гомеостаз ПАМ [45]. Возможно, CLV1 и CLV2 вовлечены и в другие разнообразные взаимодействия между растениями и их патогенами. Таким образом, РПК CLV2-CRN, по всей видимости, может действовать в разных частях растения и в контроле разнообразных программ развития. При этом вопрос о том, может ли РПК CLV2-CRN действовать как самостоятельный рецептор или же функционировать только в составе мультибелковых комплексов, основу которых составляют “полноценные” РК типа CLV1, остается дискуссионным.

#### Гомологи CLV1 и CLV2-CRN у других растений

На данный момент сигнальный путь CLV-WUS считается центральным элементом регуляторного механизма, который контролирует процессы дифференциации и пролиферации клеток в ПАМ. Предполагается, что данный путь может быть универсальным для наземных растений, так как гомологи CLV1 и других генов пути CLV-WUS были обнаружены у растений, начиная со мхов [46]. Наиболее изучены на сегодняшний день гомологи CLV1 у риса, кукурузы и томатов. Однако, несмотря на сходство в последовательностях, они не всегда выполняют ту же функцию, что у *Arabidopsis*.

Так, например, у риса (*Oryza sativa*) гены *FLORAL ORGAN NUMBER 1 (OsFON1)*, ортолог *CLV1*, и *OsFON2*, ортолог *CLV3*, участвуют преимущественно в развитии цветка. Пептид FON2 рецептируется РК FON1; мутации в *OsFON2* влияют только на генеративные меристемы [47]. В то же время еще один ген риса, также являющийся ортологом *CLV3*, *FON2-LIKE CLE PROTEIN (OsFCP1/2)*, контролирует пролиферацию ствольных клеток независимо от *OsFON1* [47], и мутации в нем влияют только на развитие вегетативной ПАМ [47]. Рецептор OsFCP1/2 пока не обнаружен. Таким образом, существуют две системы, регулирующие АМ цветка и вегетативную ПАМ. Поиски мишеней их действия привели к выявлению ТФ TILLERS ABSENT1/MONOCULM3, гомолога WUS у риса [48]. Однако оказалось, что этот ТФ контролирует формирование пазушных меристем, а в регуляции ПАМ участвует ТФ OsWOX4 (его гомолог у *Arabidopsis* AtWOX4 является регулятором активности камбия) – OsFCP1/2 негативно влияет на его экспрессию [49].

У кукурузы (*Zea mays*) поиски ортолога *CLV2* привели к обнаружению гена *FASCIATED EAR2*

(*ZmFEA2*). РК *ZmFEA2* в ПАМ передает сигнал от нескольких пептидов CLE – от ортолога *CLV3*, *ZmCLE7* и от пептида сестринской группы, *ZmFCP1*, ортолога *OsFCP1* риса. Оказалось, что передача сигнала этих пептидов происходит благодаря взаимодействию *ZmFEA2* с двумя различными белками – с альфа-субъединицей гетеротримерного G белка COMPACT PLANT2 (CT2) и с *ZmCRN*, сходным с РПК *CRN Arabidopsis* [50]. Ортолог *CLV1* у кукурузы также был обнаружен и назван *THICK TASSEL DWARF1 (ZmTD1)*. Белок *ZmTD1* обладает 58% сходством по аминокислотной последовательности с *CLV1*. РК *ZmTD1* негативно регулирует рост меристемы и ограничивает размер меристемы цветка [51]. Лиганд этого рецептора еще не выявлен. У кукурузы были выявлены два ортолога *WUS* – *ZmWUS1* и *ZmWUS2*, которые до сих пор функционально не охарактеризованы [51]. Помимо *ZmFEA2* и *ZmTD1* у кукурузы была обнаружена *CLV*-подобная РК FASCATED EAR3 (FEA3), которая является негативным регулятором экспрессии *ZmWUS1*. В дальнейшем по гомологии с *ZmFEA3* у *Arabidopsis thaliana* была обнаружена РК *AtFEA3*, мутация в гене которой, как и у кукурузы, приводила к разрастанию ПАМ, однако, в отличие от мутантов *clv*, не затрагивала развитие цветка и плода [50]. Было обнаружено, что РК *AtFEA3* и *ZmFEA3* не участвуют в рецепции *AtCLV3* и *ZmCLE7*, но мутанты по этим рецепторам оказались устойчивы к обработке пептидами *AtCLE27* и *ZmFCP1*. Ген *AtCLE27* не является ортологом *ZmFCP1*, однако, оба гена экспрессируются на периферии ПАМ и, видимо, выполняют сходные функции [50]. Экспрессия *ZmWUS1* подавляется при связывании *ZmFEA3* с его лигандом [50], как это происходит при рецепции *CLV3* рецептором *CLV1*. Любопытно, что у мутанта *fea3* происходит расширение зоны экспрессии *ZmWUS1* только вглубь меристемы, но не в верхние ее слои, то есть FEA3 подавляет экспрессию *ZmWUS1* лишь в области ниже организующего центра [50].

У томатов при поиске *clv*-подобных мутантов с увеличенным количеством органов цветка были выявлены мутанты *fasciated and branched (fab)* и *fasciated inflorescence (fin)* [52]. У обоих мутантов ПАМ, а впоследствии и плоды, были увеличены по сравнению с диким типом (у *fin* сильнее, чем у *fab*); а у двойных мутантов *fab fin* они были еще более крупными, что позволяет предположить участие генов *FAB* и *FIN* в регуляции одного и того же процесса. Оказалось, что *FAB* является гомологом *CLV1*, а *FIN* – гомологом гидроксипролин O-арабинозилтрансферазы (HPAT) [52]. Ферменты HPAT вовлечены в арабинозилирование остатков гидроксипролина при созревании пептидов CLE, в том числе *CLV3*, – именно присоединение трех остатков арабинозы приводит к конформационным изменениям, которые важны для взаимо-

действия пептид-рецептор [53]. Также мутации в *SICLV2*, гомологе *CLV2 Arabidopsis*, приводили к фенотипу, сходному с *fab*. Мутант *fab* не чувствителен к обработке пептидами CLE, что подтверждает участие *FAB* в их рецепции [52].

### *HAR1, NARK, SUNN* и *SYM29*

Чаще всего сигнальные модули пептид CLE-рецептор-мишень вовлечены в ближний транспорт, однако некоторые из них участвуют и в дальнем транспорте, образуя связь между корнем и побегом. Наиболее изученным примером этого является система CLE-RS1/2-HAR1, действующая в регуляции клубенькообразования у *L. japonicus* [54]. Растения должны регулировать количество клубеньков в зависимости от условий: так, при наличии азота в среде образование клубеньков становится невыгодным. Помимо этого, необходимо регулировать количество клубеньков, чтобы их не становилось больше, чем требуется растению (авторегуляция клубенькообразования). В качестве первичного сигнала в системе, регулирующей количество клубеньков, *L. japonicus* использует пептиды CLE ROOT SIGNAL (CLE-RS1/2). При взаимодействии с ризобиями ТФ NODULE INCEPTION (NIN) активирует экспрессию *CLE-RS1* и *CLE-RS2*. Эти пептиды транспортируются по ксилеме из корня в побег, где рецептируются РК-ЛБП HYPERNODULATION ABERRANT ROOT 1 (HAR1). Следующий компонент регуляции – цитокинин, который из побега транспортируется в корень [55] и негативно влияет на количество клубеньков. Мутация в *HAR1* приводит к нарушению системы авторегуляции и образованию большого количества клубеньков. HAR1 имеет сходную структуру с *CLV1*, однако может связываться только с арабинозилированным CLE-RS1/2, но не с арабинозилированным *CLV3* [56].

*CLV1*-подобные РК-ЛБП, вовлеченные в авторегуляцию клубенькообразования, выявлены и у других бобовых: NODULE AUTOREGULATION RECEPTOR KINASE (NARK) у сои, SUPER NUMERIC NODULES (SUNN) у люцерны и SYMBIOSIS 29 (SYM29) у гороха. Все мутанты по генам этих РК имеют суперклубенькообразующий фенотип и демонстрируют азот-нечувствительное клубенькообразование [57].

Интересно, что у сои РК NARK может действовать как в побеге, так и в корне, и играет различную роль в ответе на нитрат-индуцируемые пептиды CLE (nitrate-induced CLEs, NICs) и CLE, индуцируемые ризобиями (rhizobia-induced CLEs, RICs): NARK в корне локально рецептирует NICs, в то время как NARK в побеге рецептирует RICs, пришедшие из корня [57].

*RECEPTOR-LIKE PROTEIN KINASE 2 (RPK2)*

RPK2, известная также как TOADSTOOL 2 (TOAD2), наряду с CLV1-CLV2-CRN участвует в передаче сигнала CLV3. RPK2 относится к подсемейству РК-ЛБП XV, ее лиганд-связывающий домен содержит 22 ЛБП, а внутриклеточный домен имеет серин-треониновую протеинкиназную активность [58]. Мутации в гене *RPK2* приводят к фенотипу, сходному с фенотипом мутантов *clv*, но с более слабым проявлением [59]: скорость роста мутанта *rpk2* выше, чем у дикого типа, мутант образует большое количество цветов и плодов [58]. Напротив, сверхэкспрессия *RPK2* приводит к задержке роста растения, но не вызывает морфологических отличий от дикого типа [58]. Kinoshita с соавт. [59] показали, что RPK2 формирует гомодимеры, не ассоциированные с CLV1 или CLV2-CRN. Однако последнее исследование показало, что RPK2 не связывается непосредственно с CLV3, то есть RPK2 может быть необходим как дополнительный компонент рецепторного комплекса, распознающего CLV3 [53]. Есть предположение, что в ПАМ действуют три независимых рецепторных комплекса: гомодимер CLV1, гетеродимер CLV2-CRN и гомодимер RPK2. С другой стороны, судя по работе Shinohara и Matsubayashi [53], CLV3 непосредственно связывается с CLV1 и BAM1, а CLV2-CRN и RPK2, возможно, являются корецепторами.

Про путь передачи сигнала от RPK2 известно, что в нем участвует  $\beta$ -субъединица 1 гетеротримерного G белка AGB1 (Arabidopsis G protein beta-subunit1) [60]. У животных основными участниками передачи сигнала с участием G-белков являются рецепторы, сопряженные с G-белками (G protein-coupled receptors (GPCRs)), которые рецептируют внеклеточный лиганд и активируют G-белки, после чего  $G\alpha$  и  $G\beta\gamma$  диссоциируют и опосредуют различные ответы.  $G\alpha$  связан с ГДФ и  $G\beta\gamma$ ; при взаимодействии лиганд-GPCR, GPCR меняет ГДФ на ГТФ, что приводит к диссоциации  $G\alpha$  и  $G\beta\gamma$ . Хотя у растений есть все те же компоненты, они контролируются несколько иным способом:  $G\alpha$  может спонтанно менять ГДФ на ГТФ, что объясняет отсутствие явных гомологов GPCR у растений. Тем не менее, были выявлены мутанты *agb1*, которые демонстрировали сходный фенотип с мутантами *clv*, при этом AGB1 взаимодействует с РК RPK2, которая в данном случае действует как GPCR [60]. Интересно, что при этом мутации в гене *GPA1*, кодирующем субъединицу  $G\alpha$ , никак не влияют на передачу сигнала CLV3 в ПАМ *Arabidopsis*. В то же время у кукурузы белки ST2 ( $G\alpha$ ) и FEA2 (CLV2) взаимодействуют *in vitro*, и это взаимодействие важно для поддержания гомеостаза ПАМ [60].

Помимо ПАМ, *RPK2* экспрессируется в растущем листе и органах цветка, в пазушных почках,

проводящих пучках и в КАМ [58, 59], но изучена его функция не во всех органах. В частности, активность RPK2 и ее взаимодействие с некоторыми другими РК важны для формирования тканей пыльника, обеспечивающих созревание пыльцы. У мутанта *rpk2* не дифференцируется средний слой стенки пыльника из париеальных клеток. В итоге у таких мутантов материнская клетка пыльцы может претерпевать мейоз, но не происходит дальнейшая дифференцировка микроспор из-за гипертрофии тапетума, что приводит к мужской стерильности [58]. Для регуляции деления археспориальных клеток и дальнейшего деления париеальных клеток RPK2 образует комплекс с РК CIK (см. ниже) [61]. В регуляции КАМ RPK2 взаимодействует с РК BAM1 (см. ниже) [62].

*BARELY ANY MERISTEM (BAM)*

Дифференцировка дочерних стволовых клеток ПАМ требует подавления экспрессии гена *WUS*. Это частично осуществляется благодаря действию CLV1, CLV2, CLV3. Противоположным действием на ПАМ, по-видимому, обладают РК-ЛБП BAM1, BAM2, BAM3, поскольку потеря их функций у мутантов приводят не к разрастанию меристемы, а к отсутствию стволовых клеток в ПАМ и меристеме цветка. По результатам филогенетического анализа, BAM1, BAM2, BAM3 группируются вместе с CLV1 [63]. Мутанты *bam1*, *bam2* и *bam3* не имеют каких-то отличий от дикого типа, но у двойных мутантов *bam1 bam2* ПАМ значительно меньше, чем у дикого типа. Мутация в гене *BAM3* усиливает этот фенотип, и у мутанта *bam1 bam2 bam3* терминация меристемы происходит намного раньше в результате отсутствия запаса стволовых клеток в ПАМ [63]. В опытах по *in situ* гибридизации было выявлено, что *BAM1* и *BAM2* экспрессируются вокруг центра меристемы, но не присутствуют в центральной зоне – месте экспрессии *CLV1* [14]. Также их экспрессия была обнаружена в органах цветка и листьях. Дефекты развития у мутанта *bam1 bam2* компенсировало введение конструкции с CLV1, то есть CLV1 может полностью заменить BAM1 и BAM2 в развивающихся органах побега, в то время как BAM1 и BAM2 лишь частично могут замещать CLV1 [63].

Несмотря на различный фенотип мутантов *clv1* и *bam*, у двойных мутантов фенотип *clv1* усиливается мутацией *bam1* [64]. Поэтому было предположено, что рецепторы BAM не вовлечены в сигнальный путь CLV1. Однако у мутанта *clv1 BAM* начинают экспрессироваться в *gib*-зоне ПАМ и частично компенсируют мутантный фенотип [65]. В соответствии с этой гипотезой, CLV1, BAM1 и BAM2 могут замещать друг друга [63].

Для BAM было показано участие в различных программах развития, не только в регуляции ПАМ, но и в развитии периферических проводя-

ших элементов, регуляции формы листа, развитии мужского и женского гаметофитов, в ответе на действие абиотических факторов [63, 66]. Shinozuka с соавт. [67] выявили, что *BAM1* может взаимодействовать с 12-АК доменами пептидов *CLE8*, *CLE9*, *CLE10*, *CLE11*, *CLE12*, *CLE13* и *CLE14*, и предположили, что фенотип мутаций *bam* — результат отсутствия рецепции вышеперечисленных пептидов, однако более подробного исследования этого вопроса не проводилось.

Более подробно изучена роль РК *BAM* в развитии корня. Поскольку гены *RPK2* и *CRN*, как и *BAM1*, экспрессируются в кончике корня, и мутанты по этим генам устойчивы к обработкам различными пептидами *CLE*, было выдвинуто предположение о том, что *BAM1* и РПК *CLV2-CRN* совместно регулируют развитие корня. Однако оказалось, что обработка пептидом *CLE25* приводила к укорочению корня мутанта *clv2*, но мутант *clv2 bam1* был нечувствителен к действию *CLE25*. Таким образом, *BAM1* и *CLV2-CRN*, видимо, участвуют в разных сигнальных путях. Как уже было сказано выше, *BAM1* формирует комплекс с *RPK2*, ген которого также экспрессируется в меристеме корня; более того — корень мутанта *rpk2 bam1* нечувствителен к действию *CLE25*. Было показано, что *BAM1* формирует комплекс с *RPK2*, который, вероятно, вовлечен в регуляцию размера меристемы корня. Это означает, что в контроле активности ПАМ и КАМ могут использоваться одинаковые рецепторные комплексы [62].

Рецептор *BAM3* и его лиганд *CLE45* участвуют в пути развития проводящих элементов, отличного от пути *TDIF-TDR* (см. ниже). Обработка пептидом *CLE45* ограничивает рост корня у *A. thaliana* и влияет на дифференцировку протофлоэмы, ингибируя ее образование в меристеме корня [68]. Этот эффект не появляется у мутанта *bam3*. В то же время у мутанта *crn* не экспрессируется ген *BAM3*. Таким образом, *CLV2* и *CRN*, предположительно, являются частью сигнального пути *CLE45*, возможно, благодаря контролю экспрессии, правильной мембранной локализации или стабильности его рецептора. Известно, что нижележащим компонентом сигнальной системы *CLE45-BAM3* является белок *MEMBRANE-ASSOCIATED KINASE REGULATOR 5 (MAKR5)* (рис. 2). Ген *MAKR5* экспрессируется во всех тканях центрального цилиндра корня, кроме ксилемы; Kang и Hardtke [69] выявили, что *MAKR5* позитивно влияет на сигналинг *CLE45*. Помимо этого, были выявлены мишени системы *CLE45-BAM3*: связывание с *BAM3* пептида *CLE45* приводит к ингибированию регуляторов дифференцировки клеток флоэмы, таких как *BREVIS RADIX (BRX)* и *OCTOPUS (OPS)* [68]. В то же время мутация *bam3* восстанавливает дефекты в дифференцировке флоэмы у мутантов *brx* и *ops* [68]. Помимо *CLE45* в развитии флоэмы

участвует пептид *CLE26* [68, 70], однако, его рецептор так и не найден.

Совсем недавно Takahashi с соавт. [66] выявили, что *BAM1* и *BAM3* предположительно участвуют в рецепции *CLE25*. Этот пептид по последним данным необходим для активации биосинтеза абсцизовой кислоты в ответ на нехватку воды, и его мишенью является ген *Nine-Cis-Epoxycarotenoid Dioxygenase 3 (NCED3)*. Экспрессия *NCED3* при обработке пептидом *CLE25* не изменяется у мутантов *bam1 bam3*, таким образом, сигнальный модуль *CLE25-BAM1/3*, возможно, вовлечен в ответ растений на обезвоживание.

Подводя итог, можно сказать, что РК-ЛБП *BAM1/2/3* экспрессируются во многих тканях и могут взаимодействовать с широким кругом пептидов *CLE*, однако роль лишь немногих взаимодействий изучена.

#### STERILITY-REGULATING KINASE MEMBER (SKM)

РК *SKM1* вместе с его предполагаемым лигандом — пептидом *CLE45* участвует в адаптации растений к температурным изменениям. Экспрессия гена *CLE45* повышается при высоких температурах в пестике [71], а при обработке синтетическим пептидом *CLE45* происходит удлинение пыльцевой трубки в условиях *in vitro*. Оказалось, пыльца *skm1skm2* нечувствительна к обработке *CLE45*, что предполагает взаимодействие пыльца-пестик через сигнальный путь *CLE45-SKM1/2*, который поддерживает эффективность пыльцы при высоких температурах [71]. Нарушения в работе модуля *CLE45-SKM* (подавление экспрессии *CLE45*, мутация *skm1*) приводили к снижению количества образующейся пыльцы при 30°C, но никак не влияли на ее количество при 22°C [71]. По-видимому, РК *SKM1* и *SKM2* являются специфическими рецепторами *CLE45* при формировании пыльцы, в то же время функции *CLE45* в дифференцировке флоэмы осуществляются благодаря его взаимодействию с *BAM3* (см. выше), и в регуляции этого процесса РК *SKM1* и *SKM2*, по-видимому, не участвуют, так как экспрессия их генов не была обнаружена в корне [69].

#### PHLOEM INTERCALATED WITH XYLEM/ TRACHEARY ELEMENT DIFFERENTIATION INHIBITORY FACTOR RECEPTOR (PXY/TDR)

Проводящая система растений, представленная ксилемой и флоэмой, возникает из латеральных меристем прокамбия и камбия, благодаря которым осуществляется утолщение осевых органов растений. Клетки прокамбия, а затем камбия расположены между ксилемой и флоэмой и делятся перпендикулярно радиальной оси побега. Благодаря такой ориентации делений старшие



клетки вытесняются к периферии меристемы, где дифференцируются в ксилему или флоэму, отделенные друг от друга в пространстве. Одним из важнейших регуляторов деления камбиальных клеток, их дифференциации и поддержания меристематической активности является сигнальный путь, включающий РК-ЛБП PXY/TDR. PXY вместе с CLV1 относится к XI подсемейству РК-ЛБП [3, 15], содержит во внеклеточном домене 21 ЛБП и участвует в поддержании полярности камбиальных клеток, которая необходима для правильной ориентации их деления в процессе развития проводящей системы. У мутантов *pxy* нарушена пространственная организация проводящей системы: флоэма и ксилема не разделены камбиальными клетками, в результате чего происходит их смешивание. При этом такое расположение проводящих путей не препятствует их дифференцировке и росту [72]. Однако мутация влияет на форму клеток ксилемы: вместо длинных и прямых, лежащих параллельно апикально-базальной оси, они становятся изогнутыми [73].

Лигандом PXY/TDR является пептидный гормон TRACHEARY ELEMENT DIFFERENTIATION INHIBITORY FACTOR (TDIF), относящийся к группе пептидов CLE и кодируемый генами *CLE41*, *CLE42*, *CLE44* [74]. TDIF синтезируется в клетках флоэмы и в прилежащих к ней клетках, затем секретируется из них в апопласт, инициируя пролиферацию прокамбиальных клеток и одновременно подавляя их дифференциацию в клетки ксилемы. Оказалось, что мишенью действия TDIF является контроль экспрессии гена *WUSCHEL-related HOMEBOX 4 (WOX4)*, кодирующего ТФ, который является центральным регулятором активности прокамбия и камбия [75]. Оказалось, что TDIF контролирует экспрессию *WOX4* посредством передачи сигнала через PXY (рис. 2). Поскольку перекрытие зон ксилемы и флоэмы у мутанта *tdr/pxy* проявляется как у растений дикого типа, так и на фоне мутации *wox4*, считается, что ТФ *WOX4* участвует в регуляции пролиферации клеток прокамбия и камбия, но не участвует в их дифференциации. При более длительной обработке проростков TDIF увеличивается экспрессия еще одного ТФ — *WOX14* [76], функция которого не столь однозначна и требует его дальнейшего изучения.

Дифференцировка клеток прокамбия и камбия в клетки ксилемы осуществляется с помощью сигнальных путей MAP-киназ или киназ-3-гликогенсинтаз (Glycogen Synthase Kinase 3 — GSK3) [77, 78]. Для белков, относящихся к GSK3 — BRASSINOSTEROID INSENSITIVE 2 (BIN2), BIN2-LIKE 1 (BIL1), BIL2, SHAGGY-RELATED KINASE 11 (ATSK11) и ATSK13 — было показано взаимодействие с PXY/TDR с помощью метода двугибридной дрожжевой системы и флуоресцентного резонансного переноса энергии *in planta*.

У табака взаимодействие между белками GSK3 и PXY/TDR наблюдалось в плазматической мембране и только в присутствии TDIF [79]. Считается, что взаимодействие PXY с белками GSK3 негативно регулирует активность ТФ BRASSINAZOLE-RESISTANT 1 (BZR1) и BRI1-EMS SUPPRESSOR 1 (BES1) через фосфорилирование этих белков [80]. Согласно одной из моделей регуляции, BES1 инициирует дифференциацию прокамбиальных клеток в ксилему, однако если TDIF свяжется с PXY и произойдет передача сигнала через белки GSK3, BES1 инактивируется и дифференциации не произойдет (рис. 2) [79].

Помимо этого, оказалось, что путь TDIF-PXY-WOX4 перекрывается с ауксиновым сигналингом. С одной стороны, экспрессия *WOX4* как у растений дикого типа, так и у мутантов *pxy* индуцируется вблизи сайтов накопления ауксина, а также выше сайтов применения нафтилфталамовой кислоты (NPA), блокатора транспорта полярного транспорта ауксина [81] — то есть ауксин влияет на экспрессию *WOX4* независимо от PXY. С другой стороны, PXY участвует в регуляции сигналинга ауксина при заложении боковых корней, взаимодействуя при этом с белком BIN2. Связывание TDIF с PXY стимулирует фосфорилирование AUXIN RESPONSE FACTOR 7 и 19 (ARF7, 9) с помощью BIN2, что приводит к активации ауксинового сигналинга при развитии боковых корней [82].

По-видимому, сигнальный путь TDIF-PXY консервативен среди представителей клады Euphyllophyta. Так, у *Ginkgo biloba*, *Adiantum aethiopicum* и *Selaginella kraussiana* были обнаружены ортологи TDIF и PXY [8]. При обработке срезанных листьев и побегов *G. biloba* и *A. aethiopicum*, культивируемых в жидкой среде, пептидами TDIF наблюдалось подавление дифференциации прокамбиальных клеток в клетки ксилемы. Однако этого не наблюдалось при обработке листьев и побегов *S. kraussiana* [8]. Возможно, сигналинг TDIF стал участником процесса дифференцировки прокамбия в ксилему у сосудистых растений после отделения линии плауновидных. Согласно этой модели, у плаунов и эуфилофитов могут быть различные механизмы развития проводящей системы.

В целом, можно сказать, что модуль TDIF-PXY достаточно хорошо изучен и представляет собой цельную систему, вовлеченную в регуляцию пролиферации клеток камбия и дифференцировку ксилемы. Поиски РК, похожих на PXY, привели к обнаружению PXY-CORRELATED и PXY-LIKE.

#### PXY-LIKE (PXL)

PXL1 и PXL2 являются двумя РК-ЛБП, которые на 61 и 62% похожи на PXY, соответственно.

Однако, в отличие от PXY, ни *pxl1*, ни *pxl2* не демонстрировали каких-то дефектов в проводящих тканях. Тем не менее, тройные мутанты *pxy-3 pxl1 pxl2* усиливают фенотип *pxy-3* [83]. Это означает, что PXL1 и PXL2 могут участвовать в одном пути с PXY в развитии проводящей системы. Действительно, CLE41/44 могут взаимодействовать с PXL1, но с меньшей аффинностью, чем с PXY [73]. Оказалось, что лигандом PXL2 может выступать CLE42, при этом рецепция происходит в присутствии ко-рецептора SERK2 (см. ниже) [84]. CLE42 ингибирует формирование ксилемы и экспрессируется в ПАМ и пазушных меристемах. Его сверхэкспрессия приводит к избыточному формированию и росту пазушных почек. Однако мутация в PXY не ингибирует формирование пазушных почек при воздействии CLE42, что предполагает наличие другого рецептора. Судя по работе Mou с соавт. [84], этим рецептором может быть PXL2. Однако это взаимодействие было доказано только в экспериментах *in vitro*, и биологическая функция подобного взаимодействия остается неизвестной.

Интересно, что PXL2 также называют MIK1 (MDIS1-INTERACTING RECEPTOR LIKE KINASE1) и было показано, что она формирует гетеродимер с PK MDIS1 (MALE DIS-COVERER1) для рецепции аттрактанта рыльца пестика, пептида LURE1 у *Arabidopsis thaliana* [84]. Таким образом, PXL2/MIK1 может рецептировать разные лиганды в регуляции разных процессов.

#### PXY/TDR-CORRELATED (PXC)

Wang с соавт. [85] поставили перед собой цель идентифицировать РК-ЛБП, которые, наряду с PXY, вовлечены в развитие вторичных проводящих тканей. В результате были обнаружены три ранее неохарактеризованных гена, кластеризующихся вместе с PXY, которые назвали PXY-CORRELATED (*PXC1-3*). Локальный анализ экспрессии этих генов выявил их экспрессию в проводящих пучках семядолей, апекса побега, гипокотиля и листьев. Ген *PXC1* наиболее похож по тканеспецифичному характеру экспрессии на PXY, он кодирует белок, содержащий киназный домен и внеклеточный домен с 21 ЛБП и относится к подсемейству III РК-ЛБП с 27% сходством с CLV1 и 28% сходством PXY. Киназный домен *PXC1* напоминает тирозин-киназный домен животных, который нечасто встречается у растений. Мутант *pxc1* был более высоким, чем дикий тип (в отличие от мутанта *pxy*, который был короче дикого типа) и не мог поддерживать стебель в вертикальном положении. Оказалось, что у мутанта *pxc1* происходило утончение клеточной стенки волокон, в связи с чем был сделан вывод об участии *PXC1* в формировании вторичной клеточной стенки [85]. Судя по всему, *PXC1* участвует в пути TDIF-PXY-WOX4, но пока не ясно, каким образом.

#### MORE LATERAL GROWTH1 (MOL1) и REDUCED IN LATERAL GROWTH1 (RUL1)

Гены, кодирующие РК-ЛБП MOL1 и RUL1, были идентифицированы при транскриптомном анализе начальных стадий инициации камбия в эксплантах *Arabidopsis* [9]. В дальнейшем было показано, что мутант *mol1* характеризуется значительным увеличением площади вторичной ксилемы и повышенной активностью камбия, тогда как для *rul1* характерно снижение активности камбия и уменьшение площади проводящих тканей. Двойные мутанты *mol1 rul1* не отличаются от дикого типа по количеству проводящих элементов и клеткам камбия, но имеют нарушения структуры стелы, что предполагает, что в контроле развития проводящих тканей растения РК MOL1 и RUL1 действуют в разных путях [9]. Фенотип мутанта *mol1* не проявляется на фоне мутаций *pxy* и *wox4*, приводящих к нарушениям закладки камбия — то есть активность MOL1 имеет место в полностью заложившемся камбии [86]. Также было показано, мутации *mol1* и *rul1* не влияют на экспрессию генов *CLE41*, *PXY* и *WOX4*, то есть MOL1 и RUL1 участвуют в контроле активности камбия независимо от регуляторного модуля CLE41-PXY-WOX4, что предполагает наличие других сигнальных путей в развитии проводящей системы. С другой стороны, мутация *mol1* вызывает подавление экспрессии генов, участвующих в сигналинге этилена и жасмоновой кислоты, в том числе генов, кодирующих ТФ семейства ETHYLENE RESPONSE FACTOR (ERF), которые экспрессируются в центральной части камбия и действуют ниже *WOX4* и *PXY* как позитивные регуляторы его активности [87].

#### ARABIDOPSIS CRINKLY4 (ACR4)

ACR4 — единственная РК, которая участвует в рецепции пептидов CLE, но относится к семейству РК CRINKLY4 (CR4), а не РК-ЛБП. CR4 впервые была обнаружена у кукурузы (*Zea mays*): мутация *cr4* влияла на дифференцировку эпидермиса листа [88]. Впоследствии члены семейства CR4 были идентифицированы и охарактеризованы у других растений [88].

Внеклеточный домен ACR4, предполагаемый лиганд-связывающий домен, содержит 7 повторов (названные *crinkly*) длиной примерно 39 АК, с тремя цистеин-богатыми участками, похожими на лиганд-связывающий домен TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR (TNFR), распространённый у рецепторов животных. Мутация ACR4<sup>C180Y</sup> в четвертом повторе приводит к потере функции и конструкция рACR4::ACR4<sup>C180Y</sup>:GFP не восстанавливала фенотип мутанта *acr4*, что говорит о необходимости этой АК для функционирования рецептора [89]. Трансмембранный домен ACR4

состоит примерно из 24 АК. Многие исследования показывают, что специфические АК в трансмембранном домене CR4 и ACR4 влияют на формирование димера [88], в частности – гетеродимера с CLV1 [20]. Внутриклеточный домен представляет собой серин-треониновую киназу.

Лигандом ACR4 является додекапептид CLE40, который является ближайшим гомологом CLV3, но вовлечен в контроль развития ствольных клеток колумеллы в КАМ [90]. Для связывания лиганда ACR4 формирует гомо- и гетеромерные комплексы с CLV1, в зависимости от их локализации: например, гомомеры ACR4 и гетеромеры ACR4-CLV1 локализируются преимущественно вблизи плазмодесма, вероятно, связывая транспортирующийся через них из окружающих клеток колумеллы CLE40 [20, 88]. Мишенью действия ACR4 является ТФ WUSCHEL-related HOMEBOX 5 (WOX5), регуляция которого происходит посредством фосфорилирования с помощью ACR4 [88]. Помимо фосфорилирования WOX5, ACR4 вовлечен в фосфорилирование PROTEIN PHOSPHATASE 2A-3 (PP2A-3) [91]. Ранее считалось, что дефосфорилирование не является важным моментом в подавлении активности ACR4 в связи с отсутствием его взаимодействия с фосфатазой KAPP [89], однако недавно было показано участие PP2A в дефосфорилировании ACR4. Также оказалось, что статус фосфорилирования РК ACR4 влияет на ее мембранную локализацию [91].

Помимо этого, ACR4 также участвует в формировании слоя эпидермальных клеток и в инициации боковых корней [88], лиганды и механизмы действия ACR4 в этих процессах в настоящее время неизвестны. Также экспрессия ACR4 обнаружена и в других тканях растения: ПАМ, меристеме цветка и чашелистиках [88].

Мало известно о регуляции транскрипции ACR4, но ТФ ARABIDOPSIS THALIANA MERISTEM L1 (ATML1) и PROTODERMAL FACTOR2 (PDF2), как предполагают, являются регуляторами его экспрессии [88]. Взаимодействие внеклеточных доменов ACR4 и субтилазы ABNORMAL LEAF SHAPE 2 (ALE2) также приводит к регулированию экспрессии ATML1, таким образом, предположительно, формируя петлю обратной связи [88]. Помимо этого, на экспрессию ACR4 положительно влияет CLE40 [90], но на данный момент не выявлен ТФ, участвующий в этом процессе.

#### CLAVATA3 INSENSITIVE RECEPTOR KINASE (CIK)

В группу CIK входят четыре РК-ЛБП, вовлеченные в развитие ПАМ: мутанты по генам, кодирующим CIK, нечувствительны к CLV3. Однако, РК-ЛБП, названные CIK, изначально были идентифи-

цированы в совершенно иных обстоятельствах и имели другие названия. Так, NSP-INTERACTING KINASE3 [92] и SENESCENCE-ASSOCIATED RECEPTOR-LIKE KINASE [93], вовлеченные в противовирусный ответ и в старение листьев, соответственно, в работе Hu с соавт. [5] были переименованы в CIK1 и CIK3. CLE-RESISTANT RECEPTOR KINASE (CLERK), обнаруженная в 2018 году Anne с соавт. [94], в работе Cui с соавт. [61] в том же году упомянута авторами как CIK2.

История CIK как регуляторов ПАМ началась с того, что было обнаружено, что мутанты по четырем генам CIK (*cik1 cik2 cik3 cik4*), как и все тройные мутанты, кроме *cik2 cik3 cik4*, имеют фенотип, сходный с мутантом *clv*; мутант *cik1 cik2 cik3 cik4* также образовывал фасцированный стебель [5]. Помимо этого, мутант *cik1 cik2 cik3 cik4* был абсолютно нечувствителен к обработке CLV3, а при анализе уровней фосфорилирования CIK в ответ на обработку CLV3 было показано, что фосфорилирование CIK – это одно из самых ранних событий в передаче сигнала CLV3 [5]. Уровень фосфорилирования этих рецепторов при обработке CLV3 не повышается у тройных мутантов *clv1 bam1 bam2*, а значит, фосфорилирование CIK в значительной степени определяется активностью CLV1 и BAM. При этом уровень фосфорилирования CIK сильно повышается у мутантов *clv1*, возможно из-за того, что у таких мутантов гены BAM начинают эктопически экспрессироваться в *gib*-зоне меристемы для частичной компенсации CLV1 [5]. Данные Hu с соавт. [5] доказывают, что CIK функционируют в том же сигнальном пути, что и CLV1, CLV2-CRN и RPK2.

В другой работе Cui с соавт. [61] искали РК, участвующие в развитии пыльников совместно с BAM1, BAM2 и RPK2 [62]. Их возможными корецепторами могли быть РК SERK (см. ниже), но оказалось, что BAM1, BAM2, RPK2 и SERK1, SERK2 контролируют разные стадии созревания пыльцы. В то же время было известно, что в группе РК ЛБП II подсемейства помимо 5 SERK есть еще 9 членов, которые также возможно функционируют как корецепторы. Четыре из них, CIK1-4, как оказалось, могут функционировать и как корецепторы RPK2 и BAM1, BAM2 в процессе развития пыльников у *Arabidopsis* [61]. Мутанты *cik1 cik2 cik3* и *cik1 cik2 cik3 cik4* имели не только разросшуюся меристему, но и были стерильны и имели дефекты в делениях археспориальной клетки [61]. Оказалось, что для контроля делений археспориальной клетки CIK образуют комплекс с RPK2 и BAM1, BAM2, кроме того, RPK2 совместно с BAM1, BAM2 участвуют в непосредственном фосфорилировании CIK. По данным Cui с соавт. [61], в образовании париентальных клеток из археспориальной вовлечен рецепторный комплекс BAM-CIK-RPK2; в образовании из первичной париентальной клетки двух вторич-

ных действуют RPK2 совместно с СИК. Далее, комплекс RPK2-СИК координирует образование среднего слоя (рис. 1). Так как комплекс RPK2 и СИК регулирует еще и CLV3-зависимое поддержание меристемы, было предположено, что в развитии пыльников лигандом также выступает пептид CLV3. Однако *clv3* образуют нормальные пыльники, что говорит о том, что RPK2 и СИК участвуют в регулировании ранних стадий развития пыльников независимо от CLV3, таким образом, вопрос о лиганде РК, регулирующих развитие пыльников, остается открытым [61].

Следующая работа, посвященная выявлению функции СИК, изначально была направлена на поиск мутанта, устойчивого к обработке пептидом CLE26 [94]. Такой мутант был найден и назван CLE-RESISTANT RECEPTOR KINASE (CLERK), который впоследствии в работе Cui с соавт. [61] был переименован в СИК2. Оказалось, что *CIK2* экспрессируется в протофлоэме меристемы корня и участвует в ранних событиях развития протофлоэмы [94]. Близкие гомологи СИК2 – СИК1 и СИК3 – могут замещать СИК2 в пути развития протофлоэмы. Впоследствии было выявлено, что мутант по *CIK2* устойчив к обработке не только к CLE26, но и к большому количеству других CLE, в том числе к CLE45 [94]. При этом СИК2 не связывается непосредственно с CLE26 или CLE45 и, скорее всего, функционирует как корецептор. Известно, что в развитии протофлоэмы в корне участвует сигнальный модуль CLE45-BAM3, в связи с чем было предположено, что СИК2 может выполнять ту же функцию для BAM3, что и CRN. Однако введение конструкции BAM3::BAM3-CITRINE мутанту *cik2* не привело к изменению экспрессии или локализации BAM3 и оказалось, что СИК2 не взаимодействует непосредственно с BAM3. Более того, СИК2 участвует в развитии протофлоэмы в кончике корня независимо от РПК CLV2-CRN [94]. Судя по всему, СИК2 участвует в передаче одного сигнала, а BAM3 и CLV2-CRN – в другом. Это напоминает избыточность в рецепторах CLE, имеющую место в развитии ПАМ и, так же, как и в ПАМ, остается неясным механизм действия большинства этих рецепторов.

### SOMATIC EMBRYOGENESIS RECEPTOR-LIKE KINASES (SERK)

Пять членов подсемейства II РК ЛБП, как уже выше было упомянуто, называются SERK (SERK1, SERK2, SERK3/BRI1-associated kinase 1 (BAK1), SERK4/BAK1-like kinase 1 (BKK1) и SERK5). SERK состоят из внеклеточного домена с 5 ЛБП, трансмембранного домена и цитоплазматического киназного домена, который способен авто- и транс-фосфорилироваться по остаткам серина/треонина и тирозина. SERK изначально бы-

ли описаны как эмбриогенные маркеры в культуре клеток моркови [95], отчего и получили такое название.

Впоследствии было обнаружено, что SERK функционируют как корецепторы многих РК, действующих в различных аспектах развития растения, таких как, например, соматический эмбриогенез, спорогенез, развитие устьиц, иммунный ответ и клеточная смерть [96]. Так, SERK формируют комплексы с разнообразными РК-ЛБП, участвующими в рецепции пептидных фитогормонов, а также сигналов небелковой природы и таким образом вовлечены в различные процессы развития. Помимо этого, SERK3 и SERK4 необходимы для связывания лигандов рецепторами FLS2, EFR, PEPR1 и PEPR2 и другими, вовлеченными в иммунитет растений [97]. Интересно, что для SERK характерна специфичность: так, например, SERK1 и SERK2, но не SERK3 и SERK4, вовлечены в спорогенез, в то время как SERK3 и SERK4, но не SERK2, необходимы для сигналинга brassinosterоидов [97].

Наиболее изученная функция SERK состоит в передаче сигнала brassinosterоидов, однако недавно появились работы, показывающие их участие в рецепции пептидных фитогормонов. Ранее мы уже упоминали SERK в контексте поиска корецепторов BAM в развитии пыльников у *Arabidopsis*. Было показано, что SERK1 и SERK2 являются корецепторами РК EMS1 (EXCESS MICROSPOROCTES1) и их лигандом в этом случае является цистеин-богатый пептидный гормон TPD1 (TAPETUM DETERMINANT1) [98]. В данном случае трансфосфорилирование EMS1 с помощью SERK1 увеличивает киназную активность EMS1 [98]. Также как уже было указано выше, SERK2 участвует в рецепции CLE42, являясь корецептором PXL2 [84].

В 2016 году Zhang с соавт. [83] показали, что SERK являются корецепторами РК PXY в регуляции развития проводящих тканей. Гены *SERK*, как и *PXY*, экспрессируются в клетках прокамбия. Оказалось, что лиганд TDIF индуцирует формирование комплекса SERK- PXY, и без TDIF такой комплекс не формируется [83]. Мутанты по трем РК – *serk1 serk2 bak1* (BAK1 – корецептор РК BRI1) – демонстрировали фенотип, сходный с *pxy-5*: у тройного мутанта слой прокамбиальных клеток исчезал, и флоэма появлялась в ксилеме, а также он был менее чувствителен к обработке TDIF, чем дикий тип [83]. Судя по этим данным, взаимодействие SERK с PXY, а также, вероятно, их взаимодействие с сигналингом brassinosterоидов необходимо для передачи сигнала от PXY. В белке SERK были выявлены аминокислотные остатки, участвующие во взаимодействии SERK-PXY. Интересно, что мотив Arg-x-Arg, в PXY, формирующий водородную связь с гидроксиль-

ной группой Thr62 в составе SERK2, консервативен у других рецепторов CLE и у других РК-ЛБП, таких как HAESA и RLK7, которые относятся к подсемейству РК ЛБП XI и участвуют в рецепции пептидных фитогормонов других семейств. Это означает, что и разные РК-ЛБП, содержащие этот консервативный мотив, могут использовать его для взаимодействия с корецепторами, в том числе с SERK [83].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пептиды CLE синтезируются в клетках, а затем транспортируются в апопласт, где они должны провзаимодействовать с рецепторами для дальнейшей передачи сигнала. Мутации в рецепторах прерывают эту передачу, делая наличие рецептора важнейшим участником сигналинга. Большинство рецепторов пептидов CLE являются РК-ЛБП (исключение составляет ACR4, вовлеченный в передачу сигнала от CLE40 в корне, который относится к подсемейству CR4). Отдельно стоит сказать о любопытной связке CLV2-CRN, один из участников которой не имеет цитоплазматического киназного домена (CLV2), а второй — внеклеточного рецепторного домена (CRN), но вместе они образуют функционирующий РПК, вовлеченный в рецепцию большого количества пептидов CLE.

Многолетнее изучение рецепторов пептидов CLE позволило выявить сигнальные модули “пептид-рецептор-мишень” для целого ряда процессов развития. Так, в регуляцию развития ПАМ вовлечено большое количество рецепторов для связывания пептида CLV3: CLV1, RPK2, СИК, CLV2-CRN; помимо этого, VAM1 и VAM2 могут замещать CLV1 в ее отсутствие. Судя по всему, CLV3 непосредственно связывается с CLV1 и VAM1, а CLV2-CRN, RPK2 и СИК являются корецепторами, что не умаляет их важности в передаче сигнала. В развитии корня участвуют РК ACR4, CLV1, VAM1, VAM3, RPK2, СИК и РПК CLV2-CRN. Часть из них вовлечена в регуляцию КАМ — это в первую очередь ACR4, связывающий пептид CLE40, CLV1, а также VAM1, взаимодействующий с RPK2, и РПК CLV2-CRN. Рецепторы VAM совместно с СИК2 вовлечены в развитие протофлоэмы корня. В регуляции пролиферации клеток прокамбия и камбия, а также в дифференцировке ксилемы центральную роль играет РК РХУ, сходные с ним РК РХЛ также вовлечены в развитие ксилемы, в то время как РХС — в развитие волокон. В регуляции дифференцировки протоксилемы задействован также РПК CLV2-CRN. В контроле образования пыльцы выявлено большое количество РК, регулирующих различные этапы микроспорогенеза — это РК RPK2, VAM, СИК, SKM. Интересно, что гены CLE были найдены у нематод, которые паразитируют на растении-

ях: их CLE-подобные пептиды мимикрируют под растительные и активируют сигнальный путь для успешного заражения растения. Так, например, было показано, что пептиды GrCLE1 и HsCLE2 цистовых нематод картофеля (*Globodera rostochiensis*) и свеклы (*Heterodera schachtii*), соответственно, могут взаимодействовать с рецепторами *Arabidopsis* CLV1 и CLV2 [99, 100]. Понимание механизмов взаимодействия пептидов CLE, их рецепторов и корецепторов в регуляции программ развития растений, возможно, позволит нам в дальнейшем подстраивать системный контроль развития культурных растений под наши нужды.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 16-16-10011), а также Российского фонда фундаментальных исследований (№№ 17-04-01708, 18-04-01017, 18-34-00020).

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ганчева М.С., Маловичко Ю.В., Полюшкевич Л.О., Додуева И.Е., Лутова Л.А. Пептидные гормоны растений // Физиология растений. 2019. Т. 66. С. 83.
2. Ingram G.C., Waites R. Keeping it together: co-ordinating plant growth // Curr. Opin. Plant Biol. 2006. V. 9. P. 12.
3. Shiu S.-H., Bleecker A.B. Plant receptor-like kinase gene family: diversity, function, and signaling // Sci. Signal. V. 2001. P. 1.
4. Bleckmann A., Weidtkamp-Peters S., Seidel C.A., Simon R. Stem cell signaling in *Arabidopsis* requires CRN to localize CLV2 to the plasma membrane // Plant Physiol. 2010. V. 152. P. 166.
5. Hu C., Zhu Y., Cui Y., Cheng K., Liang W., Wei Z., Zhu M., Yin H., Zeng L., Xiao Y., Lv M., Yi J., Hou S., He K., Li J., Gou X. A group of receptor kinases are essential for CLAVATA signaling to maintain stem cell homeostasis // Nat. Plants. 2018. V. 4. P. 205.
6. Gou X., He K., Yang H., Yuan T., Lin H., Clouse S.D., Li J. Genome-wide cloning and sequence analysis of leucine-rich repeat receptor-like protein kinase genes in *Arabidopsis thaliana* // BMC Genomics. 2010. V. 11. P. 19.
7. Clark S.E., Running M.P., Meyerowitz E.M. CLAVATA1, a regulator of meristem and flower development in *Arabidopsis* // Development. 2010. V. 418. P. 397.
8. Hirakawa Y., Bowman J.L. A role of TDIF peptide signaling in vascular cell differentiation is conserved among euphyllophytes // Front. Plant Sci. 2015. V. 6. P. 1.
9. Agusti J., Lichtenberger R., Schwarz M., Nehlin L., Greb T. Characterization of transcriptome remodeling during cambium formation identifies MOL1 and RUL1 as opposing regulators of secondary growth // PLoS Genet. V. 7. P. 1.

10. Albrecht C., Russinova E., Kemmerling B., Kwaaitaal M., de Vries S.C. *Arabidopsis* SOMATIC EMBRYOGENESIS RECEPTOR KINASE proteins serve brassinosteroid-dependent and -independent signaling pathways // *Plant Physiol.* 2008. V. 148. P. 611.
11. Gómez-Gómez L., Boller T. FLS2: An LRR receptor-like kinase involved in the perception of the bacterial elicitor flagellin in *Arabidopsis* // *Mol. Cell.* 2000. V. 5. P. 1003.
12. Zipfel C., Kunze G., Chinchilla D., Caniard A., Jones J.D., Boller T., Felix G. Perception of the bacterial PAMP EF-Tu by the receptor EFR restricts agrobacterium-mediated transformation // *Cell.* 2006. V. 125. P. 749.
13. Clark S.E., Running M.P., Meyerowitz E.M. CLAVATA 3 is a specific regulator of shoot and floral meristem development affecting the same processes as CLAVATA1 // *Development.* 1995. V. 121. P. 2057.
14. Clark S.E., Williams R.W., Meyerowitz E.M. The CLAVATA1 gene encodes a putative receptor kinase that controls shoot and floral meristem size in *Arabidopsis* // *Cell.* 1997. V. 89. P. 575.
15. Liu P.L., Du L., Huang Y., Gao S.-M., Yu M. Origin and diversification of leucine-rich repeat receptor-like protein kinase (LRR-RLK) genes in plants // *BMC Evol. Biol.* 2017. V. 17. P. 47.
16. Ottoline Leyser H.M., Furner I.J. Characterisation of three shoot apical meristem mutants of *Arabidopsis thaliana* // *Development.* 1992. V. 116. P. 397.
17. Yamaguchi Y.L., Ishida T., Sawa S. CLE peptides and their signaling pathways in plant development // *J. Exp. Bot.* 2016. V. 67. P. 4813.
18. Ogawa M., Shinohara H., Sakagami Y., Matsubayashi Y. *Arabidopsis* CLV3 peptide directly binds CLV1 ectodomain // *Science.* 2008. V. 319. P. 294.
19. Betsuyaku S., Takahashi F., Kinoshita A., Miwa H., Shinozaki K., Fukuda H., Sawa S. Mitogen-activated protein kinase regulated by the CLAVATA receptors contributes to shoot apical meristem homeostasis // *Plant Cell Physiol.* 2011. V. 52. P. 14.
20. Stahl Y., Grabowski S., Bleckmann A., Kühnemuth R., Weidtkamp-Peters S., Pinto K.G., Kirschner G.K., Schmid J.B., Wink R.H., Hülsewede A., Felekyan S., Seidel C.A., Simon R. Moderation of *Arabidopsis* root stemness by CLAVATA1 and ARABIDOPSIS CRINKLY4 receptor kinase complexes // *Curr. Biol.* 2013. V. 23. P. 362.
21. Williams R.W., Wilson J.M., Meyerowitz E.M. A possible role for kinase-associated protein phosphatase in the *Arabidopsis* CLAVATA1 signaling pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997. V. 94. P. 10467.
22. Stone J.M., Trotochaud A.E., Walker J.C., Clark S.E. Control of meristem development by CLAVATA1 receptor kinase and kinase-associated protein phosphatase interactions // *Plant Physiol.* 1998. V. 117. P. 1217.
23. Ding Z., Wang H., Liang X., Morris E.R., Gallazzi F., Pandit S., Skolnick J., Walker J.C., Van Doren S.R. Phosphoprotein and phosphopeptide interactions with the FHA domain from *Arabidopsis* kinase-associated protein phosphatase // *Biochemistry.* 2007. V. 46. P. 2684.
24. Song S.K., Clark S.E. POL and related phosphatases are dosage-sensitive regulators of meristem and organ development in *Arabidopsis* // *Dev. Biol.* 2005. V. 285. P. 272.
25. Song S.K., Lee M.M., Clark S.E. POL and PLL1 phosphatases are CLAVATA1 signaling intermediates required for *Arabidopsis* shoot and floral stem cells // *Development.* 2006. V. 133. P. 4691.
26. Trotochaud A.E., Hao T., Wu G., Yang Z., Clark S.E. The CLAVATA1 receptor-like kinase requires CLAVATA3 for its assembly into a signaling complex that includes KAPP and a Rho-related protein // *Plant Cell.* 1999. V. 11. P. 393.
27. Schoof H., Lenhard M., Haecker A., Mayer K.F., Jürgens G., Laux T. The stem cell population of *Arabidopsis* shoot meristems is maintained by a regulatory loop between the CLAVATA and WUSCHEL genes // *Cell.* 2000. V. 100. P. 635.
28. Mayer K.F., Schoof H., Haecker A., Lenhard M., Jürgens G., Laux T. Role of WUSCHEL in regulating stem cell fate in the *Arabidopsis* shoot meristem // *Cell.* 1998. V. 95. P. 805.
29. Busch W., Miotk A., Ariel F.D., Zhao Z., Forner J., Daum G., Suzuki T., Schuster C., Schultheiss S.J., Leibfried A., Haubeiss S., Ha N., Chan R.L., Lohmann J.U. Transcriptional control of a plant stem cell niche // *Dev. Cell.* 2010. V. 18. P. 849.
30. Zhou Y., Liu X., Engstrom E.M., Nimchuk Z.L., Prunedapaz J.L., Tarr P.T., Yan A., Kay S.A., Meyerowitz E.M. Control of plant stem cell function by conserved interacting transcriptional regulators // *Nature.* 2015. V. 517. P. 377.
31. Wahl V., Brand L.H., Guo Y.-L., Schmid M. The FANTASTIC FOUR proteins influence shoot meristem size in *Arabidopsis thaliana* // *BMC Plant Biol.* 2010. V. 10. P. 285.
32. Jeong S., Trotochaud A.E., Clark S.E. The *Arabidopsis* CLAVATA2 gene encodes a receptor-like protein required for the stability of the CLAVATA1 receptor-like kinase // *Plant Cell.* 1999. V. 11. P. 1925.
33. Wang G., Long Y., Thomma B.P.H.J., de Wit P.J.G.M., Angenent G.C., Fiers M. Functional analyses of the CLAVATA2-like proteins and their domains that contribute to CLAVATA2 specificity // *Plant Physiol.* 2010. V. 152. P. 320.
34. Replogle A., Wang J., Bleckmann A., Hussey R.S., Baum T.J., Sawa S., Davis E.L., Wang X., Simon R., Mitchum M.G. Nematode CLE signaling in *Arabidopsis* requires CLAVATA2 and CORYNE // *Plant J.* 2011. V. 65. P. 430.
35. Kayes J.M., Clark S.E. CLAVATA2, a regulator of meristem and organ development in *Arabidopsis* // *Development.* 1998. V. 125. P. 3843.
36. Miwa H., Betsuyaku S., Iwamoto K., Kinoshita A., Fukuda H., Sawa S. The receptor-like kinase SOL2 mediates CLE signaling in *Arabidopsis* // *Plant Cell Physiol.* 2008. V. 49. P. 1752.
37. Muller R., Bleckmann A., Simon R. The receptor kinase CORYNE of *Arabidopsis* transmits the stem cell-limiting signal CLAVATA3 independently of CLAVATA1 // *Plant Cell.* 2008. V. 20. P. 934.
38. Nimchuk Z.L., Tarr P.T., Meyerowitz E.M. An evolutionarily conserved pseudokinase mediates stem cell production in plants // *Plant Cell.* V. 23. P. 851.

39. Guo Y., Han L., Hymes M., Denver R., Clark S.E. CLAVATA2 forms a distinct CLE-binding receptor complex regulating *Arabidopsis* stem cell specification // *Plant J.* 2010. V. 63. P. 889.
40. Somssich M., Ma Q., Weidtkamp-Peters S., Stahl Y., Felekyan S., Bleckmann A., Seidel C.A., Simon R. Real-time dynamics of peptide ligand-dependent receptor complex formation in planta // *Sci. Signal.* 2015. V. 8. № 388. P. 74.
41. Meng L., Feldman L.J. CLE14/CLE20 peptides may interact with CLAVATA2/CORYNE receptor-like kinases to irreversibly inhibit cell division in the root meristem of *Arabidopsis* // *Planta.* 2010. V. 232. P. 1061.
42. Fiers M., Golemic E., Xu J., van der Geest L., Heidstra R., Stiekema W., Liu C.M. The 14-amino acid CLV3, CLE19, and CLE40 peptides trigger consumption of the root meristem in *Arabidopsis* through a CLAVATA2-dependent pathway // *Plant Cell.* 2005. V. 17. P. 2542.
43. Hazak O., Brandt B., Cattaneo P., Santiago J., Rodriguez-Villalon A., Hothorn M., Hardtke C.S. Perception of root-active CLE peptides requires CORYNE function in the phloem vasculature // *EMBO Rep.* 2017. V. 18. P. 1367.
44. Kondo Y., Hirakawa Y., Kieber J.J., Fukuda H. CLE peptides can negatively regulate protoxylem vessel formation via cytokinin signaling // *Plant Cell Physiol.* 2011. V. 52. P. 37.
45. Hanemian M., Barlet X., Sorin C., Yadeta K.A., Keller H., Favery B., Simon R., Thomma B.P., Hartmann C., Crespi M., Marco Y., Tremousaygue D., Deslandes L. *Arabidopsis* CLAVATA1 and CLAVATA2 receptors contribute to *Ralstonia solanacearum* pathogenicity through a miR169-dependent pathway // *New Phytol.* 2016. V. 211. P. 502.
46. Whitewoods C.D., Cammarata J., Nemeč Venzá Z., Sang S., Crook A.D., Aoyama T., Wang X.Y., Waller M., Kamisugi Y., Cuming A.C., Szövényi P., Nimchuk Z.L., Roeder A.H.K., Scanlon M.J., Harrison C.J. CLAVATA was a genetic novelty for the morphological innovation of 3D growth in land plants // *Curr. Biol.* 2018. V. 28. P. 2365.
47. Suzaki T., Toriba T., Fujimoto M., Tsutsumi N., Kitano H., Hirano H.-Y. Conservation and diversification of meristem maintenance mechanism in *Oryza sativa*: Function of the FLORAL ORGAN NUMBER2 gene // *Plant Cell Physiol.* V. 47. P. 1591.
48. Lu Z., Shao G., Xiong J., Jiao Y., Wang J., Liu G., Meng X., Liang Y., Xiong G., Wang Y., Li J. MONOCULM 3, an ortholog of WUSCHEL in rice, is required for tiller bud formation // *J. Genet. Genomics.* 2015. V. 42. P. 71.
49. Ohmori Y., Tanaka W., Kojima M., Sakakibara H., Hirano H.Y. WUSCHEL-RELATED HOMEODOMAIN4 is involved in meristem maintenance and is negatively regulated by the CLE gene FCP1 in rice // *Plant Cell.* 2013. V. 25. P. 229.
50. Je B.I., Xu F., Wu Q., Liu L., Meeley R., Gallagher J.P., Corcilius L., Payne R.J., Bartlett M.E., Jackson D. The CLAVATA receptor FASCICATED EAR2 responds to distinct CLE peptides by signaling through two downstream effectors // *eLife.* 2018. V. 7: e35673. <https://doi.org/10.7554/eLife.35673>
51. Lunde C., Hake S. The interaction of knotted1 and thick tassel dwarf1 in vegetative and reproductive meristems of maize // *Genetics.* 2009. V. 181. P. 1693.
52. Xu C., Liberatore K.L., MacAlister C.A., Huang Z., Chu Y.H., Jiang K., Brooks C., Ogawa-Ohnishi M., Xiong G., Pauly M., Van Eck J., Matsubayashi Y., van der Knaap E., Lippman Z.B. A cascade of arabinosyltransferases controls shoot meristem size in tomato // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. P. 784.
53. Shinohara H., Matsubayashi Y. Reevaluation of the CLV3-receptor interaction in the shoot apical meristem: dissection of the CLV3 signaling pathway from a direct ligand-binding point of view // *Plant J.* 2015. V. 82. P. 328.
54. Soyano T., Hirakawa H., Sato S., Hayashi M., Kawaguchi M. Nodule Inception creates a long-distance negative feedback loop involved in homeostatic regulation of nodule organ production // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014. V. 111. P. 14607.
55. Sasaki T., Suzaki T., Soyano T., Kojima M., Sakakibara H., Kawaguchi M. Shoot-derived cytokinins systemically regulate root nodulation // *Nat. Commun.* 2014. V. 5: 4983. <https://doi.org/10.1038/ncomms5983>
56. Okamoto S., Shinohara H., Mori T., Matsubayashi Y., Kawaguchi M. Root-derived CLE glycopeptides control nodulation by direct binding to HAR1 receptor kinase // *Nat. Commun.* 2013. V. 4. P. 1.
57. Reid D.E., Ferguson B.J., Hayashi S., Lin Y.H., Gresshoff P.M. Molecular mechanisms controlling legume autoregulation of nodulation // *Ann. Bot.* 2011. V. 108. P. 789.
58. Mizuno S., Osakabe Y., Maruyama K., Ito T., Osakabe K., Sato T., Shinozaki K., Yamaguchi-Shinozaki K. Receptor-like protein kinase 2 (RPK 2) is a novel factor controlling anther development in *Arabidopsis thaliana* // *Plant J.* 2007. V. 50. P. 751.
59. Kinoshita A., Betsuyaku S., Osakabe Y., Mizuno S., Nagawa S., Stahl Y., Simon R., Yamaguchi-Shinozaki K., Fukuda H., Sawa S. RPK2 is an essential receptor-like kinase that transmits the CLV3 signal in *Arabidopsis* // *Development.* 2010. V. 137. P. 3911.
60. Ishida T., Tabata R., Yamada M., Aida M., Mitsumasu K., Fujiwara M., Yamaguchi K., Shigenobu S., Higuchi M., Tsuji H., Shimamoto K., Hasebe M., Fukuda H., Sawa S. Heterotrimeric G proteins control stem cell proliferation through CLAVATA signaling in *Arabidopsis* // *EMBO Rep.* 2014. V. 15. P. 1202.
61. Cui Y., Hu C., Zhu Y., Cheng K., Li X., Wei Z., Xue L., Lin F., Shi H., Yi J., Hou S., He K., Li J., Gou X. Clk receptor kinases determine cell fate specification during early anther development in *Arabidopsis* // *Plant Cell.* V. 30. P. 2383.
62. Shimizu N., Ishida T., Yamada M., Shigenobu S., Tabata R., Kinoshita A., Yamaguchi K., Hasebe M., Mitsumasu K., Sawa S. BAM 1 and RECEPTOR-LIKE PROTEIN KINASE 2 constitute a signaling pathway and modulate CLE peptide-triggered growth inhibition in *Arabidopsis* root // *New Phytol.* 2015. V. 208. P. 1104.

63. DeYoung B.J., Bickle K.L., Schrage K.J., Muskett P., Patel K., Clark S.E. The CLAVATA1-related BAM1, BAM2 and BAM3 receptor kinase-like proteins are required for meristem function in *Arabidopsis* // *Plant J.* 2006. V. 45. P. 1.
64. DeYoung B.J., Clark S.E. BAM receptors regulate stem cell specification and organ development through complex interactions with CLAVATA signaling // *Genetics.* 2008. V. 180. P. 895–904.
65. Nimchuk Z.L., Zhou Y., Tarr P.T., Peterson B.A., Meyerowitz E.M. Plant stem cell maintenance by transcriptional cross-regulation of related receptor kinases // *Development.* 2015. V. 142. P. 1043.
66. Takahashi F., Suzuki T., Osakabe Y., Betsuyaku S., Kondo Y., Dohmae N., Fukuda H., Yamaguchi-Shinozaki K., Shinozaki K. A small peptide modulates stomatal control via abscisic acid in long-distance signaling // *Nature.* 2018. V. 556. P. 235.
67. Shinohara H., Moriyama Y., Ohyama K., Matsubayashi Y. Biochemical mapping of a ligand-binding domain within *Arabidopsis* BAM1 reveals diversified ligand recognition mechanisms of plant LRR-RKs // *Plant J.* 2012. V. 70. P. 845.
68. Depuydt S., Rodriguez-Villalon A., Santuari L., Wyser-Rmili C., Ragni L., Hardtke C.S. Suppression of *Arabidopsis* protophloem differentiation and root meristem growth by CLE45 requires the receptor-like kinase BAM3 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013. V. 110. P. 7074.
69. Kang Y.H., Hardtke C.S. *Arabidopsis* MAKR5 is a positive effector of BAM3-dependent CLE45 signaling // *EMBO Rep.* 2016. V. 17. P. 1145.
70. Czyzewicz N., Shi C.L., Vu L.D., Van De Cotte B., Hodgman C., Butenko M.A., De Smet I. Modulation of *Arabidopsis* and monocot root architecture by CLAVATA3/EMBRYO SURROUNDING REGION 26 peptide // *J. Exp. Bot.* 2015. V. 66. P. 5229.
71. Endo S., Shinohara H., Matsubayashi Y., Fukuda H. A novel pollen-pistil interaction conferring high-temperature tolerance during reproduction via CLE45 signaling // *Curr. Biol.* 2013. V. 23. P. 1670.
72. Fisher K., Turner S. PXY, a receptor-like kinase essential for maintaining polarity during plant vascular-tissue // *Curr. Biol.* 2007. V. 17. P. 1061.
73. Etchells J.P., Turner S.R. The PXY-CLE41 receptor ligand pair defines a multifunctional pathway that controls the rate and orientation of vascular cell division // *Development.* 2010. V. 137. P. 767.
74. Jun J.H., Fiume E., Fletcher J.C. The CLE family of plant polypeptide signaling molecules // *Cell. Mol. Life Sci.* 2008. V. 65. P. 743.
75. Hirakawa Y., Kondo Y., Fukuda H. Regulation of vascular development by CLE peptide-receptor systems // *J. Integr. Plant Biol.* 2010. V. 52. P. 8.
76. Etchells J.P., Provost C.M., Mishra L., Turner S.R. WOX4 and WOX14 act downstream of the PXY receptor kinase to regulate plant vascular proliferation independently of any role in vascular organization // *Development.* 2013. V. 140. P. 2224.
77. Xu J., Zhang S. Mitogen-activated protein kinase cascades in signaling plant growth and development // *Trends Plant Sci.* 2015. V. 20. P. 56.
78. Youn J.-H., Kim T.-W. Functional insights of plant GSK3-like kinases: Multi-taskers in diverse cellular signal transduction pathways // *Mol. Plant.* 2015. V. 8. P. 552.
79. Kondo Y., Ito T., Nakagami H., Hirakawa Y., Saito M., Tamaki T., Shirasu K., Fukuda H. Plant GSK3 proteins regulate xylem cell differentiation downstream of TDIF–TDR signaling // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 3504.
80. Wang Z.-Y., Bai M.-Y., Oh E., Zhu J.-Y. Brassinosteroid signaling network and regulation of photomorphogenesis // *Annu. Rev. Genet.* 2012. V. 46. P. 701.
81. Suer S., Agusti J., Sanchez P., Schwarz M., Greb T. WOX4 imparts auxin responsiveness to cambium cells in *Arabidopsis* // *Plant Cell.* 2011. V. 23. P. 3247.
82. Cho H., Ryu H., Rho S., Hill K., Smith S., Audenaert D., Park J., Han S., Beeckman T., Bennett M.J., Hwang D., De Smet I., Hwang I. A secreted peptide acts on BIN2-mediated phosphorylation of ARFs to potentiate auxin response during lateral root development // *Nat. Cell Biol.* 2014. V. 16. P. 66.
83. Zhang H., Lin X., Han Z., Wang J., Qu L.J., Chai J. SERK family receptor-like kinases function as co-receptors with PXY for plant vascular development // *Mol. Plant.* 2016. V. 9. P. 1406.
84. Mou S., Zhang X., Han Z., Wang J., Gong X., Chai J. CLE42 binding induces PXL2 interaction with SERK2 // *Protein Cell.* 2017. V. 8. P. 612.
85. Wang J., Kucukoglu M., Zhang L., Chen P., Decker D., Nilsson O., Jones B., Sandberg G., Zheng B. The *Arabidopsis* LRR-RLK, PXC1, is a regulator of secondary wall formation correlated with the TDIF-PXY/TDR-WOX4 signaling pathway // *BMC Plant Biol.* 2013. V. 13. P. 94.
86. Gursansky N.R., Jouannet V., Grünwald K., Sanchez P., Laaber-Schwarz M., Greb T. MOL1 is required for cambium homeostasis in *Arabidopsis* // *Plant J.* 2016. V. 86. P. 210.
87. Etchells J.P., Provost C.M., Turner S.R. Plant vascular cell division is maintained by an interaction between PXY and ethylene signaling // *PLoS Genet.* 2012. V. 8. P. 1.
88. Czyzewicz N., Nikonorova N., Meyer M.R., Sandal P., Shah S., Vu L.D., Gevaert K., Rao A.G., De Smet I. The growing story of (ARABIDOPSIS) CRINKLY 4 // *J. Exp. Bot.* 2016. V. 67. P. 4835.
89. Gifford M.L., Robertson F.C., Soares D.C., Ingram G.C. ARABIDOPSIS CRINKLY4 function, internalization, and turnover are dependent on the extracellular crinkly repeat domain // *Plant Cell.* 2005. V. 17. P. 1154.
90. Stahl Y., Wink R.H., Ingram G.C., Simon R. A signaling module controlling the stem cell niche in *Arabidopsis* root meristems // *Curr. Biol.* 2009. V. 19. P. 909.
91. Yue K., Sandal P., Williams E.L., Murphy E., Stes E., Nikonorova N., Ramakrishna P., Czyzewicz N., Montero-Morales L., Kumpf R., Lin Z., van de Cotte B., Iqbal M., Van Bel M., Van De Slijke E. et al. PP2A-3 interacts with ACR4 and regulates formative cell division in the *Arabidopsis* root // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2016. V. 113. P. 1447.



92. *Fontes E.P., Santos A.A., Luz D.F., Waclawovsky A.J., Chory J.* The geminivirus nuclear shuttle protein is a virulence factor that suppresses transmembrane receptor kinase activity // *Genes Dev.* 2004. V. 18. P. 2545.
93. *Xu F., Meng T., Li P., Yu Y., Cui Y., Wang Y., Gong Q., Wang N.N.* A soybean dual-specificity kinase, Gm-SARK, and its *Arabidopsis* homolog, AtSARK, regulate leaf senescence through synergistic actions of auxin and ethylene // *Plant Physiol.* 2011. V. 157. P. 2131.
94. *Anne P., Amiguet-Vercher A., Brandt B., Kalmbach L., Geldner N., Hothorn M., Hardtke C.S.* CLERK is a novel receptor kinase required for sensing of root-active CLE peptides in *Arabidopsis* // *Development.* V. 145: dev162354.  
<https://doi.org/10.1242/dev.162354>
95. *Schmidt E.D., Guzzo F., Toonen M.A., de Vries S.C.* A leucine-rich repeat containing receptor-like kinase marks somatic plant cells competent to form embryos // *Development.* 1997. V. 124. P. 2049.
96. *Brandt B., Hothorn M.* SERK co-receptor kinases // *Curr. Biol.* 2016. V. 26. P. 225.
97. *He Y., Zhou J., Shan L., Meng X.* Plant cell surface receptor-mediated signaling – a common theme amid diversity // *J. Cell Sci.* 2018. V. 131. P. 1.
98. *Li Z., Wang Y., Huang J., Ahsan N., Biener G., Paprocki J., Thelen J.J., Raicu V., Zhao D.* Two SERK receptor-like kinases interact with EMS1 to control anther cell fate determination // *Plant Physiol.* 2017. V. 173. P. 326.
99. *Guo Y., Ni J., Denver R., Wang X., Clark S.E.* Mechanisms of molecular mimicry of plant CLE peptide ligands by the parasitic nematode *Globodera rostochiensis* // *Plant Physiol.* 2011. V. 157. P. 476.
100. *Wang J., Replogle A., Hussey R., Baum T., Wang X., Davis E.L., Mitchum M.G.* Identification of potential host plant mimics of CLAVATA3/ESR (CLE)-like peptides from the plant-parasitic nematode *Heterodera schachtii* // *Mol. Plant Pathol.* 2011. V. 12. P. 177.