

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КЛЮЧЕВЫХ ФИТОГОРМОНОВ У *ARABIDOPSIS THALIANA* L.: ПОЛНОГЕНОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИС-ЭЛЕМЕНТОВ

Долгих В. А.^{1, 2}, Землянская Е. В.^{1, 2}, Левицкий В. Г.^{1, 2}

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
Новосибирск

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск
volleydollmc1@gmail.com

Регуляция экспрессии генов осуществляется при помощи транскрипционных факторов (ТФ), которые активируют или подавляют экспрессию, связываясь с регуляторными участками в промоторах, называемыми цис-элементами (ЦЭ). В живой системе ТФ редко работают поодиночке и формируют гомо- и гетеродимеры с другими ТФ, что на уровне ДНК отражается в виде композиционных элементов: пар ЦЭ, перекрывающихся между собой или разделённых спейсерами. Комбинаторная сложность подобной регуляции затрудняет её экспериментальное исследование. Перспективным подходом для изучения регуляции экспрессии генов на уровне ЦЭ и композиционных элементов является совместный анализ полногеномных данных, позволяющих детектировать события связывания ТФ и изменения уровня экспрессии генов (например, данных ChIP-seq и RNA-seq). Разработка методов, позволяющих производить подобного рода анализ, является актуальной задачей.

В рамках данного исследования мы создали программный конвейер SFmotif, позволяющий совместно анализировать данные ChIP-seq и RNA-seq с целью выявления потенциальных цис-элементов, регулирующих изменение экспрессии генов в заданных условиях. Он извлекает обогащённые в пиках ChIP-seq мотивы и оценивает ассоциацию их наличия в промоторах генов с изменением активности генов. Конвейер написан на языке R и использует как существующие программные решения (Homer и MCOT), так и самостоятельно реализованные функции и модули.

Мы применили SFmotif для поиска потенциальных цис-элементов, участвующих в регуляции ответа на шесть ключевых фитогормонов (этилен, ауксин, цитокинин, брассиностероиды, жасмонаты и абсцизовую кислоту) у *Arabidopsis thaliana*. Мы использовали публично доступные данные ChIP-seq по связыванию ключевых ТФ сигнальных путей этих гормонов (EIN3, ARF6, ARR1, BES1, MYC2 и ABF1, соответственно) и данные индуцированных этими гормонами транскриптомов. На основании полученных результатов мы описали три разные регуляторные стратегии, которые могут реализовывать эти фитогормоны. (1) Ключевой ТФ сигнального пути регулирует транскрипцию в ответ на фитогормон, преимущественно взаимодействия с сайтами, описываемыми одним мотивом. (2) Сайты связывания ключевого ТФ подразделяются на несколько структурных вариантов, которые различаются по своему регуляторному потенциалу. (3) Ключевой ТФ работает преимущественно в кооперации с множеством ТФ-партнеров.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 20-14-00140.

REGULATION OF GENE EXPRESSION IN RESPONSE TO THE KEY PHYTOHORMONES IN *ARABIDOPSIS THALIANA* L.: A GENOME-WIDE STUDY OF CIS-ELEMENTS

Dolgikh V. A.^{1,2}, Zemlyanskaya E. V.^{1,2}, Levitsky V. G.^{1,2}

¹*Institute of Cytology and Genetics of SB RAS*

²*Novosibirsk State University, Novosibirsk*
volleydollmc1@gmail.com

Gene expression is regulated by transcription factors (TFs), which activate or repress expression upon binding to regulatory sites in promoters called *cis*-elements (CEs). In the living system, TFs rarely act alone and form homo- and heterodimers with other TFs, which bind at the DNA level with composite elements: pairs of CEs overlapping each other or separated by spacers. The combinatorial complexity of such regulation complicates its experimental study. A promising approach to study the regulation of gene expression at the level of CEs and composite elements is the joint analysis of genome- wide data, which detects TF binding events and changes in gene expression levels (For example, ChIP-seq and RNA-seq data). The development of tools for such analysis is a relevant task.

In this study, we developed SFmotif pipeline, which allows integrated analysis of ChIP-seq and RNA-seq data to identify potential *cis*-elements, which regulate gene expression changes in certain conditions. SFmotif extracts motifs enriched in ChIP- seq peaks and evaluates the association of their presence in gene promoters with gene expression changes. This pipeline is developed in R programming language and uses both existing software solutions (Homer and MCOT) and self- implemented functions and modules.

We applied SFmotif for the search of potential *cis*-elements involved in regulation of response to six key phytohormones (ethylene, auxin, cytokinin, brassinosteroids, jasmonates, and abscisic acid) in *Arabidopsis thaliana*. We used publicly available ChIP-seq data for the key TFs for the corresponding signaling pathways (EIN3, ARF6, ARR1, BES1, MYC2, and ABF1, respectively) and the data for the hormone-induced transcriptomes. Based on our results, we distinguished three distinct regulatory strategies, which can be implemented by these hormones. (1) The key TF of the pathway regulates hormone-dependent transcription mainly through interaction with the binding site described by a single motif. (2) The key TF binding sites segregate into several structural variants, which differ in their regulatory potential. (3) The key TF works primarily in cooperation with a multitude of TF partners.

The study was supported by the RSF grant No. 20-14-00140.