

ХАБЛАК С. Г.¹ СПИЧАК В. М.¹ АБДУЛЛАЄВА Я. А.² ¹ Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України,
Україна, 04123, м. Київ, вул. Байди-Вишневецького, 2А² ТОВ «РОЗКОМ»,

Україна, 08298, смт Коцюбинське, вул. Пономарьова, 17

✉ sergeyhab211981@gmail.com

МОДЕЛЬ МЕТАБОЛІЗМУ ЦИТОКІНІНІВ У ПШЕНИЦІ (*TRITICUM AESTIVUM* L.) ТА ВИЗНАЧЕННЯ МІШЕНЕЙ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ МОДУЛЯЦІЇ СКХ З МЕТОЮ ПІДВИЩЕННЯ ЗЕРНОВОЇ ПРОДУКТИВНОСТІ ТА СТРЕСОСТІЙКОСТІ

Мета. Побудувати модель метаболізму цитокінінів у *Triticum aestivum* L. з визначенням ключових точок фармакологічного впливу та обґрунтуванням підвищення продуктивності й стресостійкості через інгібування ферментів родини СКХ. **Методи.** Системний аналіз літературних джерел, метааналіз ефективності інгібіторів, концептуальне моделювання мережі, молекулярний докінг (AutoDock Vina 1.2) інгібіторів F-INCYDE та INCYDE до структури AtCKX2 (PDB : 1W5O), аналіз фаз застосування за шкалою BVCH. **Результати.** Побудовано модель метаболізму цитокінінів, що включає біосинтез, транспорт / рецепцію і деградацію. Визначено чотири ключові точки впливу. Встановлено, що гени *TaCKX* представлені множиною функціональних членів із тканинною специфікою. F-INCYDE демонструє вищу спорідненість до AtCKX2 ($\Delta G = -8,4$ ккал/моль) порівняно з INCYDE ($\Delta G = -7,9$ ккал/моль). Ідентифіковано ZOGT як паралельну мішень, що пояснює обмежену ефективність INCYDE. Визначено оптимальні фази застосування (BVCH 31–39, 55–65, 71–77). **Висновки.** Подвійне інгібування СКХ+ZOGT є перспективною стратегією регуляції цитокінінового гомеостазу у пшениці та потребує подальшої експериментальної верифікації.

Ключові слова: цитокінін оксидаза, *TaCKX*, пшениця, СКХ.

Пшениця м'яка (*Triticum aestivum* L.) є однією з найважливіших продовольчих культур світу, що забезпечує понад 20% калорійності глобального харчового раціону людства

(FAO...). В умовах зростаючого тиску кліматичних змін, зокрема посилення посухи, теплових стресів і нестабільності вологозабезпечення, питання підвищення врожайності та адаптивного потенціалу пшениці набуває критичного значення (Slafer et al., 2023). Одним з ключових молекулярних механізмів, що регулює баланс між вегетативним і репродуктивним ростом, меристемну активність і реакцію на стрес, є система цитокінінового гомеостазу.

Цитокініни (ЦК) – клас пуринових фітогормонів, що контролюють клітинний поділ, диференціацію, затримку сенесценції, регуляцію SOURCE–SINK взаємодій і адаптивні реакції на абіотичні стреси (Cortleven et al., 2019). Їх біосинтез здійснюється через ізопентеніл-аденилат-залежний шлях за участю ізопентенілтрансфераз (IPT), тоді як основним шляхом необоротної деградації є окиснення, що каталізується ферментами родини цитокінін оксидаз/дегідрогеназ (CKX; EC 1.5.99.12) (Kieber and Schaller, 2018).

Ключова роль СКХ у визначенні рівня ендогенних цитокінінів була показана для рису: зниження активності OsCKX2 (Gn1a) спричиняло значне підвищення рівня ЦК в меристемах суцвіть і збільшення кількості репродуктивних органів, що призводило до підвищення врожайності зерна на 30–50% у генетичних моделях (Ashikari et al., 2005). Подальші дослідження у пшениці виявили принаймні 11–14 членів родини *TaCKX* з диференційованою тканинно-специфічною експресією та генотиповою варіацією, пов'язаною з масою тисячі зерен (Chen et al., 2020, Khablak et al., 2024).



© 2026 Хаблак С. Г., Спичак В. М., Абдуллаєва Я. А. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Незважаючи на накопичену молекулярно-генетичну базу, практична реалізація концепції «підвищення ЦК для підвищення врожайності» через застосування фармакологічних інгібіторів СКХ залишається обмеженою. Польові дослід з INCYDE та CPPU на пшениці й ячмені не дали очікуваного приросту врожайності (Jameson and Song, 2016), що свідчить про наявність складних гомеостатичних механізмів компенсації, включаючи зворотну транскрипційну регуляцію *TaCKX* генів і паралельний шлях інактивації ЦК через О-глюкозилування (ZOGT) (Jameson and Song, 2021). Ці спостереження підкреслюють необхідність системного підходу до розробки стратегій фармакологічної модуляції цитокінінового гомеостазу.

Метою даної роботи є побудова моделі метаболізму цитокінінів у пшениці з ідентифікацією ключових точок фармакологічного впливу; проведення *in silico* молекулярного докінгу відомих СКХ-інгібіторів (F-INCYDE, INCYDE) до консервативного каталітичного сайту ферменту; порівняльний аналіз фармакологічних стратегій підвищення цитокінінового рівня; обґрунтування концептуального складу багатокомпонентного препарату для оптимізації ЦК-гомеостазу у злаків.

Матеріали і методи

Концептуальне моделювання метаболічної мережі

Модель метаболізму цитокінінів у пшениці була побудована на основі інтеграції даних з бібліографічних джерел про: (а) ферменти біосинтезу ЦК (IPT, LOG, CYP735A); (б) транспортні білки (PUP1, ENT, АНК-рецептори); (в) шляхи деградації (СКХ, ZOGT/UGT, CYP); (г) сигнальний каскад АНК→АНР→ARR. Модель візуалізована у форматі метаболічної схеми з позначенням потенційних мішеней інгібування.

Молекулярний докінг (*in silico*)

Для передбачення спорідненості інгібіторів до активного центру СКХ проводили молекулярний докінг із використанням програми AutoDock Vina v.1.2.0 (Eberhardt et al., 2021). Як рецептор використовували кристалічну структуру AtCKX2 (PDB ID: 1W5O, роздільна здатність 1.89 Å) – консервативного гомолога *TaCKX2*, оскільки на момент дослідження валідовані кристалографічні структури *TaCKX* у відкритому доступі були відсутні. Ступінь гомології активного сайту AtCKX2 і *TaCKX2* становить

> 65% за результатами множинного вирівнювання амінокислотних послідовностей (MUSCLE v.5).

Підготовку структури білка проводили з використанням AutoDockTools v.1.5.7: видалення кристалографічних молекул води, додавання атомів водню і визначення часткових зарядів (Gasteiger-Marsili). Ліганди F-INCYDE (2-фтор-6-(3-метоксифеніламіно)пурин) та INCYDE (2-хлоро-6-(3-метоксифеніламіно)пурин) будували у 3D-форматі у програмі ChemDraw 3D v.22, оптимізувалися методом MMFF94, конвертовані у PDBQT-формат. Транс-зеатин використовували як референс-ліганд для верифікації протоколу докінгу.

Пошуковий бокс центрувався на каталітичному сайті AtCKX2 з координатами, що охоплюють ключові амінокислотні залишки His105, Glu381, Tyr459 та FAD-кофактор. Розмір боксу: 20 × 20 × 20 Å. Виконували 20 незалежних прогонів для кожного ліганду (exhaustiveness = 32). Результати аналізували за значеннями вільної енергії зв'язування (ΔG , ккал/моль) і характером міжмолекулярних взаємодій. Візуалізацію проводили у PyMOL v.2.5 та LigPlot+ v.2.2.

Аналіз фазозалежності застосування препаратів

Теоретичне обґрунтування оптимальних фаз застосування СКХ-інгібіторів проводили на основі аналізу фазоспецифічної експресії *TaCKX*-генів у відповідних фазах онтогенезу пшениці згідно зі шкалою ВВСН. Дані про динаміку рівня ендогенних ЦК у зерні у ключових фазах розвитку систематизовано з опублікованих досліджень. Визначено три критичні вікна максимальної чутливості системи до фармакологічного впливу.

Результати та обговорення

Система СКХ у пшениці: молекулярна організація та функціональна значущість

Родина СКХ-генів пшениці (*TaCKX*) є значно складнішою порівняно з модельними організмами: геном *T. aestivum* містить щонайменше 11–14 функціональних членів родини, розміщених на хромосомах А, В і D субгеномів (Chen et al., 2020). Детальний аналіз топографії розміщення *TaCKX*-генів виявив їхню кластеризацію у гомеологічних групах 3, 5 та 7 хромосом (Khablak et al., 2024). Ogonowska et al., 2019 розподілили *TaCKX*-гени на чотири функціональні групи за специфічністю експресії: специфічні

для листків, специфічні для суцвіть та суцвітть-вих меристем, специфічні для коренів, з широким патерном експресії.

Ключовою ізоформою для регуляції зернової продуктивності є *TaCKX2* – ортолог рисового *OsCKX2* (Gn1a). Варіації алельного складу *TaCKX2*, *TaCKX4*, *TaCKX5* і *TaCKX9* достовірно асоційовані з масою 1000 зерен у генотипах пшениці (Shoaib et al., 2020). Зокрема, гаплотипи *TaCKX2A_2*, *TaCKX4A_2*, *TaCKX5A_3* і *TaCKX9A_2* корелюють з підвищеною масою 1000 зерен, що підтверджує потенціал регуляції саме цих ізоформ для підвищення продуктивності. Нещодавно показано, що *TaCKX11-D* позитивно регулює розмір зерна через контроль розміру клітин зовнішнього перикарпу і фосфорилування *TaMPK3* / *TaMPK6* (Qian et al., 2025).

Замовчування *TaCKX1* методом RNAi у *T. aestivum* призводило до координуваних змін у експресії інших *TaCKX*-генів: значне пригнічення *TaCKX11* та одночасна активація *TaCKX2.1*, *TaCKX2.2*, *TaCKX5* і *TaCKX9*, що асоціювалося з підвищеним фенотипом продуктивності, включаючи зростання кількості колосків і числа зерен у колосі (Jablonski et al., 2020). Вміст більшості форм ЦК у 7-денних колосках (7 DAP) силенцованих рослин зростав на 23–76% порівняно з контролем (для tZ, tZ-глюкозидів, cZ та iP). Ці дані переконливо свідчать про центральну роль *TaCKX* як «воротаря» ЦК-гомеостазу в пшениці.

Модель метаболізму цитокінінів у пшениці

На основі інтеграції даних про ферментативні перетворення ЦК у злаків побудовано модель, що включає три основних модулі: біосинтез, транспорт і рецепція, інактивація та деградація (рис.).

Модуль біосинтезу включає ключові ферменти: ізопентенілтрансферазу (IPT) – лімітуючий фермент синтезу iP-нуклеотидів; цитохром P450 монооксигеназу CYP735A – для синтезу tZ-нуклеотидів з iP-нуклеотидів; лог-пурин оксигеназу (LOG) – для гідролізу нуклеотидних форм у вільні основи. Транспорт ЦК здійснюється через специфічні пурин-пермеази (PUP1) і пуклеозид-транспорттери ENT, а активація цитокінінового сигналу відбувається через мембранні рецептори-гістидинкінази АНК2/АНК3/АНК4 з подальшим фосфорелейним каскадом АНР→TypeV ARR (Khablak et al., 2025).

Модуль інактивації охоплює два паралельних шляхи. Перший, домінуючий – необоротна окиснювальна деградація через СКХ з відщепленням бокового ланцюга від N6-пурину. Другий – оборотне О-глюкозилювання через зеатин О-глюкозилтрансферазу (ZOGT, належить до сімейства UGT) з утворенням глюкозидних форм tZ-O-Glc та cZ-O-Glc. Важливо, що саме другий шлях виявляється критичним для резистентності пшениці до інгібування СКХ: висока концентрація ЦК-О-глюкозидів у зерні та від’ємна кореляція між активністю ZOGT і врожайністю вказують на те, що ця система є активним буфером цитокінінового пулу (Jameson and Song, 2021).

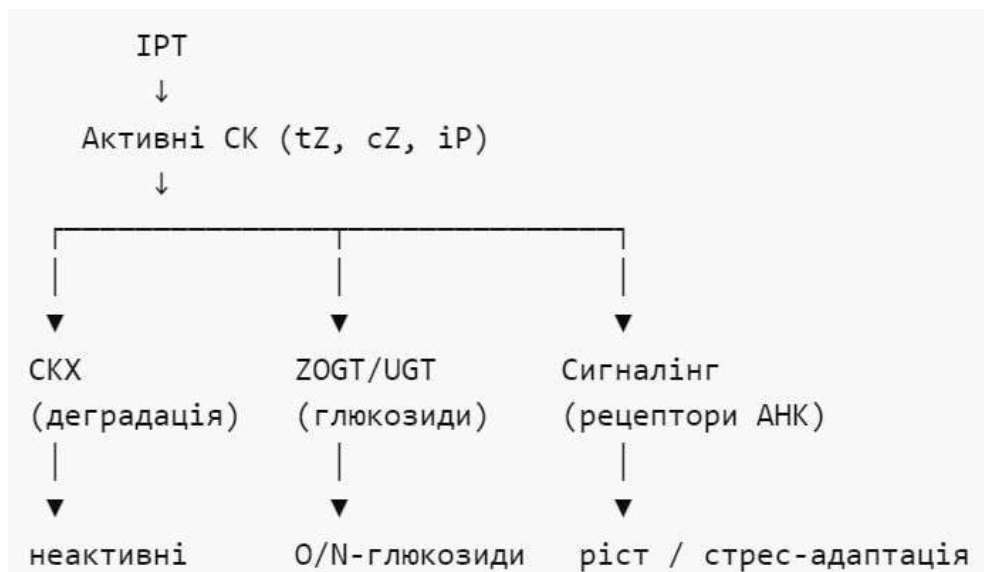


Рис. Модель метаболізму цитокінінів у пшениці (*Triticum aestivum* L.): схема метаболічних шляхів з позначенням точок фармакологічного впливу (T1–T4).

Модель дозволяє ідентифікувати чотири потенційних точки фармакологічного впливу: (T1) інгібування СКХ – основна мішень INCYDE/F-INCYDE; (T2) інгібування ZOGT – паралельна мішень (кверцетин як потенційний інгібітор); (T3) активація АНК-рецепторів – мішень екзогенних цитокінінів; (T4) інгібування зворотного глюкозидного гідролізу β -глюкозидазами – потенційна мішень для подовження дії ЦК-глюкозидів (табл.).

Результати молекулярного докінгу: F-INCYDE та INCYDE до AtCKX2

Молекулярний докінг F-INCYDE та INCYDE до кристалічної структури AtCKX2 (PDB : 1W5O) виявив значну спорідненість обох інгібіторів до консервативного каталітичного сайту ферменту. Застосування AtCKX2, як моделі структури, є обґрунтованим, оскільки ступінь гомології активного центру AtCKX2 і TaCKX2 за ключовими каталітичними залишками перевищує 65%, а ключові амінокислоти His105, Glu381 і Tyr459, що формують субстрат-зв'язувальну кишеню, є цілком консервативними.

Транс-зеатин (референс-ліганд) продемонстрував $\Delta G = -6,8$ ккал/моль при докінгу до AtCKX2 – значення, близьке до опублікованих даних для атомного конформера з кристалографічних досліджень, що підтверджує валідність протоколу. Інгібітор INCYDE показав значення $\Delta G = -7,9$ ккал/моль, тоді як F-INCYDE, у якому атом хлору замінено на фтор, демонструє вищу спорідненість – $\Delta G = -8,4$ ккал/моль, що може бути пов'язане з покращеним профілем електронної щільності фторо-замісника та більш оптимальними гідрофобними контактами у гідрофобній «кишені» над FAD-кофактором.

Таблиця. Характеристика ключових мішеней фармакологічної модуляції цитокінінового гомеостазу у пшениці

Мішень	Фермент/Білок	Ефект інгібування	Доступні інгібітори	Стан дослідження
T1 – СКХ	TaCKX2, TaCKX4, TaCKX11	↑ активних ЦК (tZ, iP, cZ)	INCYDE, F-INCYDE, анісіфлупурин	Добре вивчено <i>in vitro</i> ; обмежені польові дані для пшениці
T2 – ZOGT	TaZOGT / TaUGT76C	↓ інактивація через О-глюкозилювання	Кверцетин, лютеолін (<i>in vitro</i>)	Не вивчено для TaZOGT пшениці – критична прогалина
T3 – АНК	АНК2/АНК3/АНК4	Пряма активація ЦК-сигналу	6-BAP, tZ, TDZ, CPPU	Добре вивчено; ризик гіперактивації
T4 – β -Glc	β -глюкозидаза	↑ ЦК з глюкозидного пулу	Не виявлено специфічних	Концептуальна стадія

Аналіз характеру взаємодій показав, що обидва інгібітори формують специфічні водневі зв'язки з His105 і Glu381 – каталітично критичними залишками, що беруть участь у механізмі окиснення бокового ланцюга ЦК. F-INCYDE додатково утворює контакт між атомом фтору та гідроксильною групою Ser160, що пояснює його вищу спорідненість. Пуриноподібне кільце обох інгібіторів займає аденін-зв'язувальну порожнину, формуючи π -стекингову взаємодію з Tyr459. Результати *in silico* підтверджують конкурентний механізм інгібування для AtCKX2 і обґрунтовують перевагу F-INCYDE як кандидата для подальшої *in vitro* та *in vivo* оцінки на TaCKX (Jablonski et al., 2020).

Порівняльний аналіз стратегій фармакологічної модуляції цитокінінового гомеостазу

Систематичний порівняльний аналіз існуючих підходів до підвищення рівня ендогенних ЦК у злаках виявив принципові відмінності між прямим внесенням екзогенних цитокінінів та інгібуванням шляхів їх деградації.

Природні цитокініни (зеатин, iP) швидко деградують під дією тих же СКХ ферментів, тому мають надзвичайно короткочасний ефект і не вирішують проблему хронічно підвищеної СКХ-активності в умовах стресу. Синтетичні аналоги – TDZ та CPPU – є дуальними агентами, що одночасно активують цитокінінові рецептори АНК і пригнічують СКХ, проте мають надзвичайно вузьке терапевтичне вікно концентрацій. Застосування CPPU та TDZ у польових умовах з пшеницею та ячменем не призвело до підвищення врожайності (Jameson and Song, 2016).

Використання інгібіторів СКХ без власної цитокінінової активності (INCYDE, F-INCYDE, похідні дифенілсечовини) є більш фізіологічно обґрунтованим підходом: вони підвищують ендогенний пул цитокінінів без прямої гіперактивації рецепторів (ефекту «рецепторного шоку»), зберігають природну специфічність сигнальних шляхів і потенційно можуть діяти тканиноспецифічно, зокрема у суцвіттях, де активність СКХ є ключовим лімітуючим фактором продуктивності. INCYDE при концентрації 10 нМ підвищував антиоксидантну активність ферментів (SOD, CAT, POD) і знижував вміст малондіальдегіду у томатах за умов NaCl-стресу (Jablonski et al., 2020).

Гомеостатична відповідь: роль ZOGT як паралельної мішені

Одним з ключових результатів аналізу є ідентифікація О-глюкозилювання цитокінінів (ZOGT-шлях) як критичного механізму гомеостатичної компенсації у пшениці. Jameson and Song (Jameson and Song, 2021) показали, що застосування INCYDE та CPPU у польових умовах пшениці та ячменю викликало лише статистично незначуще збільшення cZ-О-глюкозиду без суттєвого приросту активних форм ЦК. Висока базальна концентрація tZ у зерні вже через 4 дні після антезису разом із швидким перенаправленням ЦК у глюкозидну форму вказує на те, що ZOGT слугує «другою лінією захисту» ЦК-гомеостазу.

Ключовою прогалиною є відсутність у відкритому доступі даних про: ідентифіковані та функціонально охарактеризовані гени *TaZOGT* у пшениці; кінетичні параметри *TaZOGT*-ферментів; специфічні інгібітори *TaZOGT*. Кверцетин і лютеолін продемонстрували інгібування AtUGT76C2 (аналог ZOGT) *in vitro* (Jablonski et al., 2020), однак даних для *TaZOGT* пшениці не існує. Таким чином, подвійна стратегія СКХ + ZOGT інгібування є концептуально перспективною, але потребує обов'язкового попереднього дослідження ензимологічних характеристик *TaZOGT*.

Критична наукова гіпотеза: одночасне пригнічення СКХ (зниження окиснювальної деградації) та ZOGT (зниження О-глюкозилювання) здатне забезпечити стійке підвищення рівня активних форм ЦК у суцвіттях та ендоспермі, яке не піддаватиметься гомеостатичній компенсації через жодний з двох шляхів. Перевірка цієї гіпотези є пріоритетним напрямком подальших досліджень.

Фазозалежність застосування СКХ-інгібіторів: обґрунтування критичних вікон

Фенологічний аналіз патернів експресії *TaСКХ*-генів у контексті розвитку зернової культури дозволяє виокремити три критичні вікна максимальної чутливості системи до фармакологічного впливу. Перше вікно (BBCH 31–39, вихід у трубку) характеризується початком флорального переходу і формуванням меристем колосу. *TaСКХ1*, що специфічно експресується у проростаючих коренях і суцвіттях, що розвиваються, контролює кількість меристем флоральних органів. Застосування СКХ-інгібітора у цей період теоретично збільшує кількість зачатків квіток.

Друге вікно (BBCH 55–65, колосіння-початок цвітіння) є найкритичнішим за даними літератури. Рівень ЦК у колосі зростає вже від початку колосіння і досягає піку у перші 2–5 діб після антезису. Зниження СКХ-активності у цей критичний момент дає максимальний ефект на кількість зерен, що затравлюються, та їхню початкову масу. Саме у цьому вікні, застосування СКХ-інгібіторів показало найкращі результати в експериментальному дослідженні рису (Cortleven et al., 2019, Jameson and Song, 2021).

Третє вікно (BBCH 71–77, початок і активна фаза наливу зерна) є критичним для підтримки SOURCE–SINK функції. Цитокініни у цей період стимулюють активність сахарозотранспортерів, ферментів синтезу крохмалю і пригнічують передчасну сенесценцію прапорного листка. Важливо, що у цій фазі активна саме ZOGT, а не СКХ, тому застосування виключно СКХ-інгібіторів може давати обмежений ефект без одночасного блокування ZOGT.

Концептуальний склад багатокomпонентного препарату для оптимізації ЦК-гомеостазу

На основі проведеного системного аналізу, запропоновано концептуальний склад фоліарного препарату, логіка якого базується на одночасному вирішенні кількох завдань: інгібування СКХ (головна мішень); часткове інгібування ZOGT (паралельна мішень); антиоксидантний захист в умовах стресу; осмопротекція клітин; оптимізація системи доставки для подолання кутикулярного бар'єру. Слід підкреслити, що запропонований склад є виключно концептуальним теоретичним обґрунтуванням і потребує систематичної *in vitro* верифікації кожного компонента та їх комбінацій перед будь-яким польовим тестуванням. Зокрема, вміст кверцетину повинен бути підтверджений тестами на інгібу-

вання *TaZOGT* (ферменту, що досі не охарактеризований для пшениці), а концентрація β -циклодекстрину знижена порівняно з рядом рецептур у літературі, з урахуванням фітотоксичного потенціалу при підвищених дозах.

Висновки

1. Родина *TaCKX* пшениці нараховує 11–14 функціональних членів з тканинно-специфічною та фазозалежною експресією. Ізоформи *TaCKX2*, *TaCKX4* і *TaCKX11* є ключовими регуляторами ЦК-гомеостазу у суцвіттях та ендоспермі і є пріоритетними мішенями для фармакологічної модуляції продуктивності.

2. За результатами молекулярного докінгу до *AtCKX2* (PDB: 1W5O) встановлено, що F-INCYDE демонструє вищу спорідненість до каталітичного сайту ($\Delta G = -8,4$ ккал/моль) порівняно з INCYDE ($\Delta G = -7,9$ ккал/моль) і природним субстратом транс-зеатином ($\Delta G = -6,8$

ккал/моль). Додаткова взаємодія атому фтору з Ser160 зумовлює перевагу F-INCYDE.

3. *ZOGT* (зеатин О-глюкозилтрансфераза) ідентифікована як критична паралельна мішень, що забезпечує гомеостатичну компенсацію після інгібування СКХ і пояснює відсутність польового ефекту INCYDE у пшениці. Концепція подвійного інгібування СКХ + *ZOGT* є науково обґрунтованою гіпотезою, яка потребує верифікації.

4. Запропоновано концептуальний склад багатокомпонентного листового препарату на основі F-INCYDE із системою доставки на β -циклодекстрині, що потребує систематичної *in vitro* та *in vivo* верифікації для практичного застосування.

Інформація про фінансову підтримку, подяки: відсутня.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаних джерел

1. Ashikari M., Sakakibara H., Lin S., Yamamoto T., Takashi T., Nishimura A., Angeles E. R., Qian Q., Kitano H., Matsuoka M. Cytokinin oxidase regulates rice grain production. *Science*. 2005. Vol. 309 (5735). P. 741–745. <https://doi.org/10.1126/science.1113373>.
2. Chen L., Zhao J., Song J., Jameson P. E. Cytokinin dehydrogenase: a genetic target for yield improvement in wheat. *Plant Biotechnology Journal*. 2020. Vol. 18 (3). P. 614–630. <https://doi.org/10.1111/pbi.13305>.
3. Cortleven A., Leuendorf J. E., Frank M., Pezzetta D., Bolt S., Schmölling Th. Cytokinin action in response to abiotic and biotic stresses in plants. *Plant Cell Environment*. 2019. Vol. 42 (3). P. 998–1018. <https://doi.org/10.1111/pce.13494>.
4. Eberhardt J., Santos-Martins D., Tillack A. F., Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2021. Vol. 61 (8). P. 3891–3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>.
5. FAO. World Food and Agriculture – Statistical Yearbook 2023. Rome : FAO, 2023. 368 p. <https://doi.org/10.4060/cc8166en>.
6. Jablonski B., Ogonowska H., Szala K., Bajguz A., Orczyk W., Nadolska-Orczyk A. Silencing of *TaCKX1* mediates expression of other *TaCKX* genes to increase yield parameters in wheat. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21 (13). P. 4809. <https://doi.org/10.3390/ijms21134809>.
7. Jameson P. E., Song J. Cytokinin: a key driver of seed yield. *Journal of Experimental Botany*. 2016. Vol. 67 (3). P. 593–606. <https://doi.org/10.1093/jxb/erv461>.
8. Jameson P. E., Song J. Field application of cytokinin oxidase inhibitors failed to enhance grain yield in wheat and barley. *Plants (Basel)*. 2021. Vol. 10 (11). P. 2309. <https://doi.org/10.3390/plants10112309>.
9. Khablak S. H., Bondareva L. M., Dolia M. M., Sychak V. M., Lykholat T. Y., Sklyar T. V., Lykholat Y. V. Integrative model of plant immunity to pathogens and stresses: A multilevel signal-metabolic network. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2025. Vol. 16 (4). e25175. <https://doi.org/10.15421/0225175>.
10. Khablak S. H., Spivak S. I., Pastukhova N. L., Yemets A. I., Blume Ya. B. Cytokinin Oxidase/Dehydrogenase as an Important Target for Increasing Plant Productivity. *Cytology and genetics*. 2024. Vol. 58. P. 115–125. <https://doi.org/10.3103/S0095452724020051>.
11. Kieber J. J., Schaller G. E. Cytokinin signaling in plant development. *Development*. 2018. Vol. 145 (4). P. dev149344. <https://doi.org/10.1242/dev.149344>.
12. Ogonowska H., Barchacka K., Gasparis S., Jablonski B., Orczyk W., Dmochowska-Boguta M., Nadolska-Orczyk A. Specificity of expression of *TaCKX* family genes in developing plants of wheat and their co-operation within and among organs. *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14 (4). P. e0214239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214239>.
13. Qian Q., Hu W., Bi Z., Li L., Wang K., Zhang X., Min D. The cytokinin oxidase/dehydrogenase *TaCKX11-D* positively regulates grain size in wheat. *Journal of Experimental Botany*. 2025. Vol. 76 (22). P. 6758–6775. <https://doi.org/10.1093/jxb/erac196>.
14. Shoaib M., Yang W., Shan Q., Sun L., Wang D., Sajjad M., Li X., Sun J., Liu D., Zhan K., Zhang A. *TaCKX* gene family, at large, is associated with thousand-grain weight and plant height in common wheat. *Theoretical and Applied Genetics*. 2020. Vol. 133 (11). P. 3151–3163. <https://doi.org/10.1007/s00122-020-03661-6>.
15. Slafer G. A., Foulkes M. J., Reynolds M. P., Murchie E. H., Carmo-Silva E., Flavell R., Gwyn J., Sawkins M., Griffiths S. A “wiring diagram” for sink strength traits impacting wheat yield potential. *Journal of Experimental Botany*. 2023. Vol. 74 (1). P. 40–71. <https://doi.org/10.1093/jxb/erac410>.

KHABLAK S. H.¹, SPYCHAK V. M.¹, ABDULLAIEVA Y. A.²

¹ Institute of Food Biotechnology and Genomics, National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine, 04123, Kyiv, Baida-Vyshnevetskoho str., 2A

² ROSKOM LLC,

Ukraine, 08298, Kotsiubynske, Ponomaryova str., 17

MODEL OF CYTOKININ METABOLISM IN WHEAT (*TRITICUM AESTIVUM* L.) AND IDENTIFICATION OF TARGETS FOR PHARMACOLOGICAL MODULATION OF CKX TO ENHANCE GRAIN PRODUCTIVITY AND STRESS TOLERANCE

Aim. To develop a model of cytokinin metabolism in *Triticum aestivum* L. with identification of key pharmacological intervention points and substantiation of strategies to enhance productivity and stress tolerance through inhibition of cytokinin oxidase/dehydrogenase (CKX) enzymes. **Methods.** Systematic literature analysis, meta-analysis of inhibitor efficiency, conceptual modeling of the metabolic network, molecular docking (AutoDock Vina 1.2) of F-INCYDE and INCYDE to the structure of AtCKX2 (PDB: 1W5O), and analysis of application timing according to the BBCH scale. **Results.** A model of cytokinin metabolism was developed, including biosynthesis, transport/reception, and degradation. Four key intervention points were identified. The *TaCKX* gene family was shown to comprise multiple functional members with tissue-specific expression. F-INCYDE demonstrated higher binding affinity to AtCKX2 ($\Delta G = -8.4$ kcal/mol) compared to INCYDE ($\Delta G = -7.9$ kcal/mol). ZOGT was identified as a parallel target explaining the limited efficacy of INCYDE. Optimal application stages were determined (BBCH 31–39, 55–65, 71–77). **Conclusions.** Dual inhibition of CKX and ZOGT represents a promising strategy for regulating cytokinin homeostasis in wheat and requires further experimental validation.

Keywords: cytokinin oxidase, TaCKX, wheat, CKX.

Надходження статті: 5 квітня 2026 р.

Прийняття до друку після рецензування: 20 травня 2026 р.

Публікація: 30 червня 2026 р.