

MAPK Modüllerinin Bitki İmmünesindeki Yolculuğu

Berna BAŞ^{1a*}

¹Gaziantep Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Gaziantep, TÜRKİYE

^a<https://orcid.org/0000-0003-2455-2849>

*Sorumlu yazar: bbas65@hotmail.com

ÖZET

Evrimsel olarak korunmuş olan MAPK'ler, tek ve çok hücreli birçok ökaryotik organizmaların evrensel bir sinyal iletim yoludur ve bu biyokimyasal yolla dış çevresel uyarıcı anlamlı bir bilgiye dönüştürülür. Bitkilerde MAPK olaylar dizisi biyotik/abiyotik streslere tepki ve gelişim programıyla ilgili çeşitli olayları kapsayan biyolojik süreçlerin kontrol mekanizması gibi işlev görürler. Patojenite faktörlerinin bitki tarafından tanınmasından sonra bitki savunma tepkimelerini harekete geçiren ilk sinyalizasyon olayları; reseptör-benzeri kinazların, kalsiyum-bağlı kinazların ve MAP kinazların fosforilasyonudur. MAPK kademeli olayları bitki stres ve/veya savunma hormonlarının biosentezi ve sinyal bildirimini, reaktif oksijen türlerinin üretimi, stomaların kapanması, savunma genlerinin aktif hale geçmesi, fitoaleksinin biosentezi, hücre duvarının güçlenmesi ve aşırı duyarlılıkla ilgili hücre ölümü gibi çeşitli savunma tepkimelerinde sinyalizasyon faktörleri olarak görev yaparlar. Hücre-yüzey ve/veya sitoplazmik reseptörlerce algılanan elisitörler/efektörler'in verdiği mesajlar kademeli olarak bir dizi MAPK-fosforilasyon yoluyla çoğaltılarak ilerideki substratlara ulaşır. Fosforile olan MAPK'ler böylece aktiflenmiş olurlar. MAPK dizisinin ileri aşamalarında yer alan substratlar, çeşitli proteinler/transkriptomlar da aktiflenen MAPK'lerle fosforile edilerek gen anlatımı, biyokimyasal ve fizyolojik düzeyde değişimler yaparak hücreyi manipüle ederler. Böylece biyotik/abiyotik streslere uygun tepkiler gelişmeye başlar. MAPK modülleri her iki PTI/ETI immünite de sinyal elemanlarıdır. Ancak patojenite faktörlerinin bitkilerce algılanmasından (ETI/PTI immünitede) sonra bitki savunmasında önemli roller üstlenen MAPK aktiflenmesi ETI immünitede, PTI savunmaya göre daha güçlü, yavaş, uzun süreli ve efektördeki değişimlere karşı daha esnek özelliklere sahiptir. ETI immünitede NLR moleküllerinin aktiflenmesi MAPK'lerin harekete geçmesine yol açar ancak MAPK'lerin nasıl etkinleştiği mekanizması henüz net değildir. Hücre yüzey reseptörleriyle teşvik edilen bitki PTI immünite ile MAPK'nin hızlı etkinleşme mekanizması daha iyi bilinmektedir. Bu nedenle ele alınan derlemede bitki immünesindeki MAPK'lerin PTI immüniteye dahil olan bağlantı yollarına odaklanılmıştır.

MAKALE BİLGİSİ

Derleme Makale

Geliş : 29.06.2021

Kabul: 28.10.2021

Anahtar kelimeler:

MAPK yolları, sinyal iletimi, biyotik stres, bitki immünesi

Voyage of MAPK Modules in Plant Immunity

ABSTRACT

The evolutionary conserved MAPKs is universal signal transduction pathway of many single and multicellular eukaryotic organisms and any external stimulant by this biochemical pathway is converted into meaningful information. MAPK signal cascades in plants act as control mechanism of diverse biological processes implicated to developmental program from responses to biotic/abiotic stresses. Upon plant sensing of pathogenicity factors, the earliest signal events that is triggered plant defense reactions are the phosphorylation of receptor-like kinases, calcium-dependant kinases and MAP kinases. MAPK cascade functions as a part of signaling system in multiple defense reactions enclosing the biosynthesis of plant stress and/or defense related hormones and signal transmission, production of reactive oxygen species, stomatal closure, activation of multiple defense genes, phytoalexin biosynthesis, gaining strength of cell wall, hypersensitive reaction-related cell death. Messages from elicitors/effectors sensed by cell surface and/or cytoplasmic receptors are conveyed to the downstream substrates multiplying by series of sequential phosphorylation of MAPK cascades. Thus phosphorylated MAPKs is activated. The cell is manipulated altering at gene expression, biochemical and physiological levels by MAPKs-mediated phosphorylation of downstream substrates including various proteins, transcriptomes. Corresponding responses to biotic stresses ultimately begin to emerge. MAPK modules are involved in both PTI/ETI immunity as signaling factors. However after plant-perception (in ETI/PTI immunity) of pathogenicity factors, MAPK activation which plays significant roles in plant defense, has distinguishing features in ETI immunity more vigorous impact, slowly and extended activation period, adaptable to effector modifications in comparison with PTI immunity. Activation of NLR receptor molecules in ETI immunity, lead to activation of MAPK cascades but mechanisms of how happens of MAPKs activation is not clarified yet. Faster activation mechanism of MAPK cascades through PTI immunity by plant membrane surface receptors is studied very well. In this reason, in this review is focused on MAPKs-linkages routes related to PTI immunity.

ARTICLE INFO

Review article

Received: 29.06.2021

Accepted: 28.10.2021

Keywords:

MAPK pathways, signal transduction, biotic stress, plant immunity

GİRİŞ

MAPK'ler kinaz aktiviteleriyle bir düzen içinde her biri farklı substratların fosforilasyon yoluyla çeşitli hücrel işlevlerin düzenlenmesine neden olurlar (Pitzschke 2015). Kısaca MAPK olarak isimlendirilen Mitojenle-Aktiflenen Protein Kinazlar (Mitogen-Activated Protein Kinase) tek ve çok hücreli birçok organizmaların evrimsel olarak korunmuş olan evrensel bir sinyal iletim yolu olup, bu biyokimyasal yolla dış çevresel uyarıcı anlamlı bir bilgiye dönüştürülür. Bitkilerde MAPK olaylar dizisi hormonal tepkimeler, gelişim programı, patojen infeksiyonları gibi biyotik ve yaralanmalar, kuraklık, tuzluluk, UV radyasyonu, ozon, reaktif oksijen türleri (ROS) gibi çeşitli abiyotik streslere karşı gelişen sinyal tepkimelerini kapsayan birçok biyolojik süreçlerle bağlantılıdır ve hücre bölünme döngülerinin kontrol noktalarında düzenleyicisidir (Wang et al. 2015; Rodriguez et al. 2010).

MAPK modülleri hem PTI hem de ETI immünite de sinyal elemanıdır. Ancak patojenite faktörlerinin bitki hücre yüzey reseptörleri veya sitoplazmik reseptörler (R proteinleri) tarafından algılanmasından sonra bitki savunmasında önemli roller üstlenen MAPK aktiflenmesi ETI immünitede, PTI savunmaya göre daha güçlü, yavaş, etkisi uzun süreli ve efektördeki değişimlere karşı daha esnek özelliklere sahiptir (Su et al. 2018). ETI immünitede reseptör görevi yapan NLR moleküllerinin aktiflenmesi MAPK'lerin harekete geçmesine yol açar ancak MAPK'lerin nasıl etkinleştiği mekanizması henüz net değildir (Yuan et al. 2021). Hücre yüzey reseptörleriyle teşvik edilen PTI immünite ile MAPK'nin hızlı etkinleşme mekanizması daha iyi bilinmektedir (Peng et al. 2018). Patojenite faktörlerinin bitki tarafından tanınmasından sonra bitki savunma tepkimelerini harekete geçiren ilk sinyalizasyon olayları; reseptör-benzeri kinazların, kalsiyum-bağlı kinazların ve mitojenle-aktiflenen kinazların fosforilasyonudur (Tang et al. 2017).

MAPK ile ilgili ülkemizde az sayıda çalışma mevcut olup, bu derlemede çoğunluğu 2010 yılından sonraki araştırmaların sonuçlarına dayalı olarak, bitki hücrelerinin biyotik bir uyarıcıyla MAPK yolunun sinyalizasyon ağında meydana getirdiği bir sapmanın bitki sağlığı açısından önemi vurgulanmaktadır.

MAPK'lerin Tarihsel Perspektifi

Ökaryotik hücrelerde mitojenler, hücre dışından mitozu ve hücre bölünmesini teşvik eden sinyal maddeleri olup, MAPK'ler ise hücre farklılaşmasını, çoğalmasını düzenleyen bu sinyallerin iletimini yapan ve prolinle yönlendirilen, protein-serin/treonin kinazlar ailesinin üyesi moleküllerdir (Hazra et al. 2017). MAPK'ler, enzimler, diğer kinazlar, hücre iskelet proteinleri veya transkripsiyon faktörleri dahil olmak üzere sitoplazma veya çekirdekteki çeşitli efektör proteinleri aktive eder (Rodriguez et al. 2010). Kinazlar arasındaki etkileşimler, enzimlerin kenetlenme bölgeleri ve/veya dış yapı iskele proteinleri aracılığıyla gerçekleşir (Jagodzic et al. 2018). "Kinazlar" uygun bir substrata fosfor taşıyan enzimler grubunu içermektedir (Wohlgemuth et al. 2017). Ökaryotik hücrelerde mitojenler, hücrede mitozu (bazen mitojenesis olarakda kullanılır) aktive eden ve bölünmeyi teşvik eden hücre dışı sinyal işaretleri (maddeleri) olup, protein fosforilasyon yoluyla hücre mitozunun harekete geçirilmesini sağlar. Böylece bir çevresel uyarıcı eğer MAPK yoluyla mitozu harekete geçiremezse veya mitoz başladıktan sonra durdurulamazsa o hücre için bir sorun olduğu anlamını taşımaktadır. Bu nedenle MAPK sinyalizasyonu hücreler için hayati öneme sahiptir. Birçok modüle sahip olan MAP kinazların tanısı ilk olarak 1987 yılında memelilerde yapılan mikrotübül-ile ilgili protein kinaz olarak yapılmıştır (Ray and Sturgill 1987). Bitkilerde ise ilk çalışma yoncada MsERK1 tanısıyla rapor edilmiştir (Duerr et al. 1993). Ayrıca MAP Kinazlarla ilgili en fazla bilgi bitkisel çalışmaların sonuçlarından elde edilmiştir (Bigeard and Hirt 2018). MAPK'ler bazen MPK/ERK*/MEK** gibi farklı kısaltmalarla kullanılmaktadır, bu durum kavram karmaşası yaratmaktadır.

MAP Kinazların Görevleri

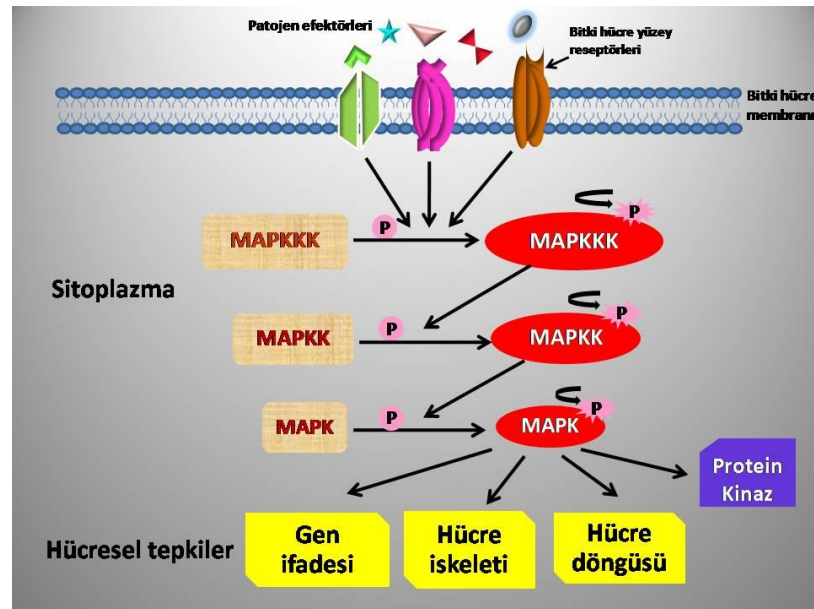
Her türlü dış etkilere maruz kalan bitkiler sesil organizmalar olduğu için, tüm çevresel baskılara gen anlatımlarında yeniden bir düzenlemeye giderek tolere etmeye çalışmaktadırlar. MAPK kademeli sinyalizasyon olayları bitki stres ve/veya savunma hormonlarının biyosentezi ve sinyal iletimi, reaktif oksijen türlerinin üretimi, stomaların kapanması, savunma genlerinin aktif hale geçmesi, fitoaleksinin biyosentezi, hücre duvarının güçlenmesi ve aşırı duyarlılıkla ilgili hücre ölümleri gibi çeşitli savunma tepkimelerinde sinyalizasyon faktörleri olarak görev yaparlar (Dangol et al. 2021). Böylece transkripsiyon ve/veya genler yeniden programlanarak, çok aşamalı bir ağ yapısına sahip olan sinyal transdüksiyonun "hücre membran reseptörlerinin patojenle ilk uyarılma aşamasındaki olaylardan sonra" daha ileri aşamalarda (downstream olarak telaffuz edilen) gelişecek biyokimyasal-fizyolojik olaylar değişime uğramaktadır (Liu and Lam 2019). Hücreler proteinlerin konformasyonel yapılarını ve fonksiyonel mekanizmalarını değiştiren post-transkripsiyonel modifikasyonlar (PTM) yoluyla yeni türev moleküller oluşturmaktadırlar (Ha and Loh 2012). Bitki immünitesinde en önemli PTM'ler arasında yer alan protein-fosforilasyonuyla enzim aktiviteleri düzenlenmektedir (Kong et al. 2021). Kinaz enzimleri uygun bir substrata fosfor transfer eder, fosfatazlar yardımıyla da fosforun substrattan ayrılması sağlanır. Hücrel bütün biyokimyasal olaylar enzimlerin yardımıyla yürüdüğüne göre, bu iki enzim grubuyla proteinlerin aktiviteleri teşvik edilmekte veya engellenmektedir. MAPK'lerin aşırı derecede anlatım yapması, bitki hastalık dayanıklılığını ya direnç sağlayacak ya da duyarlılık kazandırarak şekilde teşvik etmektedir (Jalmi and Sinha 2016).

Bitkilere ait MAPK'ler fosforilasyon bölgelerinin yapısı ve amino asit dizilerinin filogenetik ilişkilerine bağlı olarak 4 gruba ayrılırlar (A, B, C ve D) (Wang et al. 2018). Bunlardan A, B ve C grubunun üyeleri fosforilasyon bölgesinde TEY motif örneğine sahiptir, D grubunun üyeleri ise TDY motifine sahiptir. Asma ve kivi meyvesinde ise ayrıca E grubu bulunup A, B, C grup üyelerine benzemektedir (Wang et al. 2018). *Arabidopsis* üzerinde yapılan çalışmalara göre A grubu MAPK3 ve MAPK6'yı içerir ve her ikisinde patojenler ve abiyotik stres faktörleriyle teşvik edilir. B grubunun üyeleri abiyotik stresler ve hücre bölünmesi olaylarında aktiftir. C grubu ise MAPK1 ve MAPK2'yi içerir tuz stresi ve absisik asitle aktiflenir. Diğer grup üyeleri kadar fazla çalışması bulunmayan D grubu MAPK'ler ise bitkiler arasındaki en büyük gruptur ve abiyotik stresler ile hormon sinyallerinde çeşitli rollere sahiptirler (Wang et al. 2018). AtMAPK18 *Arabidopsis*'te kortikal mikrotübül fonksiyonlarına yardım etmekte olup mısır bitkisinde yapılan çalışmalarda ZmMAPK6, D grubundaki yegane MAP kinazdır (Pan et al. 2012).

Eksojenik veya gelişimsel bir sinyal, hücre yüzey veya sitoplazmik reseptörler tarafından algılanınca direkt veya indirekt olarak MAPK'ler kademeli olarak aktiflenmeye başlar. Bu ara kademeler 3 ile 5 arasında aşamaya sahip olup, sırayla bir MAPK kinaz kinaz (veya MAP4K veya MAPKKK kinaz olarak kullanılır)'la fosforilasyon, MAPK kinaz kinaz (MAP3K)'la fosforilasyon, MAPK kinaz (MAPKK)'la fosforilasyon, MAPK ile fosforilasyon ve nihayet MAPK-aktiflenmiş protein kinazlar (MAPKAPK) serisi olarak çalışmaya başlarlar (Guo et al. 2020). Böyle bir dizi kademeli olarak gerçekleşen fosforilasyon olayı, MAPK-yolakları olarak isimlendirilmektedir. İlk üç aşaması MAPK'lerin merkezi karargah ünitesi olarak ele alınır, son iki aşama ise hücrelere ve uyarıcılara göre değişken olduğundan dolayı bazen karşılaşılmaktadır (Guo et al. 2020) (Şekil 1).

*ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinases **MEK: Mitogen-Activated Protein/Extracellular Signal-Regulated Kinase

Örneğin bir MAP3K yardımıyla birden fazla MAPK'ler aracılığıyla gerçekleştirilen fosforilasyon yoluyla iletilen sinyal çoğalmış anlamını taşımaktadır. Bu mesajla kademeli olarak fosforilasyonla meydana gelen moleküler dönüşümler hücrenin homeostazını değiştirir dolayısıyla hücrede protein, gen veya transkripsiyon düzeyinde oluşan baskı biyokimyasal/fizyolojik değişimlere neden olur. Bitki MAP kinazlarının en az ikisi, çeşitli çevresel uyarıcılara verilen tepkimelerde yer almaktadır (Hashimoto et al. 2012). Ele alınan bütün MAPK'lerin substratları ve fonksiyonları birbirlerinden bağımsız gibi görünmekle beraber her bir farklı substrat bir modülün oluşumunu sağlamaktadır. Bu farklı modüller de iletişim kanalları arasında karışıklığa da neden olabilmekte ama bu sayede enzim aktiviteleriyle aslında kümülatif bir biyolojik tepkimeye aracılık ettiği düşünülmektedir.



Şekil 1. MAPK'lerin biyolojik sinyali ileti yolları. Biyotik bir uyarıcı hücre yüzey membraniyle kontak kurduktan sonra, hücre-içinde kademeli gerçekleşen MAP kinaz-fosforilasyon yoluyla anlamlı tepkiye dönüştürülür

Biyotik Sinyallerle Bitki MAPK Modüllerinin Bağlantıları

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, bitkilerde MAPK'lerin tam 24 farklı rotaya sahip olduğunu ortaya koymuştur (Wrzaczal and Hirt 2001). Ancak birkaç model bitki üzerinden MAPK yollarının yalnızca küçük bir alt kümesiyle ilgili araştırma bulunmaktadır. *Arabidopsis* genomunda toplam 20 MAPK, 10 MAPKK ve 80 MAPKKK genleri rapor

edilmiştir (Colcombet and Hirt 2008; Ichimura et al. 2002). Çeltik genomunda ise çeşitli MAPK modüllerine ait toplam 100 gen (Wankhede et al. 2013; Rao et al. 2010), mısır bitkisinde 102 gen (Liu et al. 2013; Kong et al. 2013a ve b), domateste 111 gen (Wu et al. 2014; Kong et al. 2012), salatalıkta ise 79 gen (Wang et al. 2015) mevcuttur.

MAPK protein ailesinin üyeleri arasında belli bir homoloji bulunmaktadır ve özellikle kinaz domain bölgeleri evrimsel olarak korunmuş olan dizilere sahip olup birbirlerine benzer mekanizmalarla çalışmaktadır (Zhang et al. 2016). 2015 yılı verilerine göre kapsamlı genom analizleriyle 40 türe ait 589 MAPK gen tanısı yapılmıştır (Mohanta et al. 2015). Bir süreden beri çeşitli bitkilerin MAPK gen ailesi ve protein sekanslarıyla ilgili veritabanı oluşturulmaya başlanmıştır (TAIR: <http://www.arabidopsis.org/>; <http://rice.plantbiology.msu.edu/>; <http://www.phytozome.net/>).

Bitki MAPK'lerle Hastalık Savunması Arasındaki İnteraksiyonlar

Bitki immünesinde, iki MAPK grubu kısmi olarak en iyi çalışılan örnekler arasında bulunmaktadır. Bunlar; bir PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns) örneğinin bitki reseptörleri tarafından algılanmasından sonra MAPKKK3/5-MKK4/5-MPK3/6 (1. grup) ve MEKK1-MKK1/2-MPK4 (2. grup) hızla harekete geçmektedir (Sun et al. 2018). Böylece MAP kinazların aktiviteleriyle, PTI (Pathogen Induced Immunity = Patojenle Teşvik Edilen İmmünite) savunmada söz konusu olan geçici savunma tepkimelerinin karakteristik özelliği olan hücrenin transkripsiyonu yeniden programlanmaktadır. (Frei dit Frey et al. 2014). Son yapılan çalışmalarda çeşitli bitkilerde MPK3/6'nın aktif hale geçişi ETI (Effector Induced Immunity = Etketörle Teşvik Edilen İmmünite) immün tepkide de gözlenmiş ancak ETI tepkimelerinde ki MAPK modülleri henüz netlik kazanmamıştır (Lang and Colcombet 2020).

Bitki-patojen interaksiyonlarında, patojene ait PAMP ve DAMP (Damaged-Associated Molecular Patterns) örneklerine karşı *Arabidopsis*'te MAPK3 ve MAPK6'nın aktif hale geçerek önemli rollere sahip olduğu bilinmektedir (Meng and Zhang, 2013; Galletti et al. 2011; Tena et al. 2011). MAPK3 ve MAPK6; etilen (ET) ve jasmonat (JA) biyosenteziyle kontrol edilen bitki savunma tepkimelerinin pozitif düzenleyicisidir ancak bitki varyetelerine göre bazen negatif düzenleyici olarak çalışmaktadır (Pandey et al. 2016; Meng and Zhang 2013; Tena et al. 2011).

Bir PAMP olan bakteriyel flagellin türevi flg22 uygulaması yapılan *Arabidopsis*'te MPK1, MPK3, MPK4, MPK6, MPK11 ve MPK13 içeren en az 6 MAPK aktif hale geçmektedir (Nitta et al. 2014; Bethke et al. 2012). MPK4 temel immünesite sitoplazmik etketörlerin gözlem sisteminde kritik roller üstlenmiş olup, MKK1/MKK2 ve MAPK kinaz kinazı kontrol etmektedir (Zhang et al. 2012). Hem apoplastik immünesite¹ ve stomaya ait² immünesite de etilen, fitoaleksine, indol glukosinolatların biyosentezinde rol oynayan MKK3 ve MKK6'in aktif hale geçmesi MKK4 ve MKK5'e bağlıdır (Su et al. 2017; Xu et al. 2016). *Arabidopsis* üzerinde yapılan son çalışmalarda PAMP çeşitlerinden olan flg22 ve elf18 ile MPK3/6'nın aktiflenmesinde MAPKKK5'e gerek olmadığı, fakat diğer PAMP örneği kitin aracılı aktivasyonda ise MPK3/6'nın aktiflenmesi için MAPKKK5'e ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (Yamada et al. 2016).

¹**Apoplastik immünesite;** patojenler bitki yüzey reseptörlerini elimine ederek yaprak yüzeyinden iç bölgeye geçer, ardından bitkiler patojen istilasını algılar ve patojenin gelişimini baskılamak için apoplastik bölgede hızlı bir şekilde hücre duvarının güçlenmesini ve bazı antimikrobik maddelerin salgılanmasını teşvik eder, buna apoplastik immünesite denir (Doehlemann and Hemetsberger 2013)

²**Stomaya ait immünesite;** bitkiler patojenlerin algılanmasından sonra patojenlerin bitki içine girişini sınırlamak amacıyla hızla stomaları kapatır, buna stomatal immünesite denir (Melotto et al. 2006).

Nicotiana benthamiana tütün varyetesinde, klonlama çalışmalarından elde edilen sonuçlar göstermiştir ki, MAPKKK α , MAPKKK β ve MAPKKK γ , PIAMV-Li1 (Plantago asiatica Mosaic Virus Li1) aracılığıyla teşvik edilen programlı hücre ölümünün (PCD) pozitif düzenleyicileridir ve bu aktivite aşırı anlatımı yapılan MAPKKK'nin kinaz aktivitesi sayesinde gelişmiştir (Hashimoto et al. 2012). PCD hipersensitif tepki bilindiği üzere bir ETI immün savunmadır. Çalışmada, MAPKKK β ve MAPKKK γ genlerinin geçici olarak aktiflenmesiyle tütün yapraklarında hipersensitif tepki (HR) benzeri-hidrojen peroksidad üretimine ilgili hücre ölümleri teşvik edilmiştir, MAPKKK α 'nın susturulması hücre ölümünü baskılamıştır.

Bir MAMP (Microbe-Associated Molecular Patterns) analogu olan herbivorlardan türeyen sinyal maddesi HAMP'lar (Herbivory-Associated Molecular Patterns = Herbivorlarla İlgili Moleküler Örnekler) da konukçu bitkiler tarafından algılanarak savunma tepkimelerine neden olmaktadır (Mithöfer and Boland 2012). Çöl çekirgesi olan *Schistocerca gregaria*'nın *Arabidopsis thaliana* ile beslenme sırasında çıkardığı oral salgıyla bitkinin MPK3 ve MPK6'yı aktif hale getirdiği ancak oral salgıdaki elisitörün bilinmediği rapor edilmiştir (Schäfer et al. 2011).

Virüsle teşvik edilen gen susturma (VIGS) yaklaşımı kullanılarak güveye (*Manduca sexta*) karşı tütün varyetesi *Nicotiana attenuata* bitkisinin savunma sisteminde yer alan bazı MAPKK'lerin fonksiyonları araştırılmış olup, herbivorla yaralanma sonrası SIPK (Salicylic Acid-Induced Protein Kinases - Salisilik Asitle-Teşvik Edilen Protein Kinazlar) ve WIPK'nin (Wounded-Induced Protein Kinases - Yaralanmayla-Teşvik Edilen Protein Kinazlar) aktif hale geçebilmesi için sadece MEK2'ye ihtiyaç duyulduğu rapor edilmiştir (Heinrich et al. 2011a ve b). SIPK ve WIPK'nin

tam aktiflenmesinde bir veya daha fazla sayıda bilinmeyen MAPKK'lerin de payı bulunmaktadır (Heinrich et al. 2011 a ve b).

Arabidopsis'te yara-uyarımlı veya patojenle-İlgili sinyal iletimi ve bitki savunma tepkimelerinin düzenlenmesinde önemli rollere sahip olduğu bilinen PP2C-tipi MAPK fosfatazların (Fuchs et al. 2013; Galletti et al. 2011) nematod parazitizminin erken evresindeki sinyalizasyonu üzerinde bir çalışma yapılmıştır (Sidonskaya et al. 2016). Çalışmanın sonucuna göre *Heterodera schachtii* nematoduna karşı *Arabidopsis*'te bulunan AP2C1 fosfataz enzimi negatif bir regülatördür ve böylece kinaz aktiviteleri AP2C1 aracılığıyla düzenlenen MAPK3 ve MAPK6'nın bitki dayanıklılığında pozitif bir role sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır. Yani AP2C1 proteinlerinin ya da bunların aktivitesinin olmadığı bitkilerde MAPK6/4 aktivitesi yükselirken, ilgili nematodun gelişimi de sinsityum (nematodlar tarafından teşvik edilen beslenme amaçlı kullanılan yapı) oluşumu da azalmaktadır. MAPK'lerin aktivitelerinin olmadığı bitkilerde ise bitkinin kök koşulları nematodun gelişimine olanak sağlamaktadır.

WRKY ve ERF bitkilerde bulunan transkripsiyon faktörleridir ve bu iki önemli transkripsiyon faktörlerinden bazıları MAPK'ler aracılığıyla fosforile edilmektedir (Li et al. 2015). *Arabidopsis*'te bulunan bir transkripsiyon baskılayıcısı olan ASR3 (*Arabidopsis* SH4-related 3), tohum zararının kontrolünden sorumlu olup MAPK4 ile fosforile olmaktadır, ASR3 fosforile olunca DNA'ya bağlanma etkinliği artmakta ve ilgili genin çalışması baskı altına alınmaktadır (Li et al. 2015). Böylece *Arabidopsis*'te MTI (MAMP'la teşvik edilen immünite)'nin tepkisi negatif olarak düzenlenmektedir. MAPK4 bitki hastalık savunmalarında çift role sahiptir ve çeşitli reseptörlerle savunma tepkilerinin ileri aşamalarını düzenlemektedir (Bigear and Hirt 2018). Ortamda patojen yoksa MAPK4 temel immünitenin genlerini baskılamaktadır, ancak patojen saldırısını takiben çok büyük bir savunma gen grubunun teşvik edilmesi için de gereklidir (Bigear and Hirt 2018).

Arabidopsis MAPK sinyalizasyonunda, MEKK-MKK4/MKK5-MPK3/MPK6 olaylar dizisi bitki immünitesinin pozitif düzenleyicisiyken, MEKK1-MKK1/MKK2-MPK4 ise negatif düzenleyicisi olarak çalışmaktadır (Bi et al. 2018; Meng and Zhang 2013). Genellikle, MAPK'ler immün tepkinin sonraki aşamalarında gelişen transkripsiyon faktörlerinin fosforile olmasını takiben genlerin anlatımından sorumludur (Li et al. 2015). *Arabidopsis*'le yapılan *in vivo* denemelerde *Botrytis cinerea* enfeksiyonundan sonra MPK3 ve MPK6 aracılığıyla WRKY33 fosforile edilmiş ve ardından bir fitoaleksinin olan camalexin gen biyosentezi teşvik edilmiştir (Mao et al. 2011). Yani MPK3 ve MPK6 kinaz enzimleri, WRKY33'ü substrat olarak kullanarak fosforile etmiş (fosfo-mimikri olarak kullanılabilmektedir) ve fitoaleksinin genin çalışmasını pozitif olarak düzenlemiştir. Yine benzer şekilde, *Arabidopsis*'teki ERF6 (Ethylene Response Factor6)'da MPK3 ve MPK6 tarafından fosforile edilerek stabilize olmuş ve defensenin protein genini aktif hale getirerek fungal dayanıklılığı sağlamıştır (Meng et al. 2013). Bu sonuçlar MPK3/6'nın farklı substratları fosforile etme yeteneğinde olduğunu da göstermektedir. *Arabidopsis*'in *in vitro*'da MPK3 ve MPK6'ya ait 30'dan fazla substrat tanımlanmıştır (Hoehenwarter et al. 2013). Toplam kinaz ve fosfoprotein sayısına bağlı olarak, her bir kinazın ortalama 20-40 substrata sahip olduğu tahmin edilmektedir (Johnson and Hunter 2005).

Bitkiler biyotik/abiyotik stres altındayken etilen sentez miktarı artmakta olup, etilen ise öncül maddesi bir transkript olan ACC (Aminocyclopropane-1-carboxylic acid)'den ACS (Aminocyclopropane-1-carboxylic acid sentetaz) enzimi aracılığıyla üretilir (Li et al. 2012). *Botrytis cinerea* ile enfekte edilen *Arabidopsis thaliana* bitkisinde etilen sentezinin düzenlenmesi şu şekilde gelişmektedir (Li et al. 2012); ACS2 ve ACS6 gen transkriptleri, MPK3 ve MPK6 enzimleri tarafından substrat olarak kullanılarak fosforile ve stabilize edilerek transkripsiyon düzeyleri artmaktadır, bu arada ACS7, ACS8 ve ACS11 izoformlarında gen teşvikinde işlevseldir. ACS genleri etilen üretiminin devamlılığı için önemli rollere sahiptir. Yukarıda bahsi geçen diğer transkript WRKY33'de ACS2 ve ACS6'nın promotörüne bağlanarak genlerin aktiflenmesine yardım etmektedir. Görüldüğü üzere, ACS genleri hem transkripsiyon- hemde translasyon-sonrası düzeylerde fungal istilaya karşı bitkilerde etilen üretimini artırarak bitkiyi fungusla karşı hazırlamaktadır. Bitkiler patojenlerin istilasına engel olmak için fitohormon-aracılı savunmayla ilgili sinyal yollarını harekete geçirmek için başvurduğu üç hormon salisilik asit sinyali, jasmonik asit sinyali ve etilen sinyal yolları ile bunların kendi aralarındaki çapraz iletişimlidir (Zhao et al. 2021).

Arabidopsis PAT1 proteini mRNA dekapaj sisteminde işlev yapar ve aynı zamanda MPK4'ün de substratıdır. MPK4 kinazda sitoplazmik reseptör SUMM2-aracılı yolda PAMP'le teşvik edilen immüniteyi düzenlemektedir. PAT1 proteini SUMM2 ile bağlantıya geçer ancak *pat1* mutantlı bireylerde ise otoimmüniteyi teşvik etmektedir (Roux et al. 2015). Model bitki *Arabidopsis thaliana*'da sitoplazmik P-cisimcikleri içinde bulunan bir RNA-bağlayan protein olan TZF9 molekülü, MPK3 ve MPK6 tarafından substrat olarak kullanılarak fosforile edilmektedir (Maldonado-Bonilla 2014). Mutant *tzf9* varyete analizlerinde, PAMP'la teşvik edilen reaksiyonlarda yavaşlama gözlenmiş olup, örneğin ROS birikimi azalmış, MAPK aktivasyonu zayıflamış, birçok PAMP-tepki genlerinin anlatımında yavaşlama rapor edilmiş yine *Pseudomonas syringae* pv *tomata*'ya duyarlılık artışı gözlenmiştir (Maldonado-Bonilla et al. 2014). TZF9 proteinin P-cisimciklerinde bulunması, mRNA'nın dekapaj sistemiyle bozulmasına neden olunacağı sonucunu doğurur, dolayısıyla bu olay transkripsiyon sonrası gerçekleşeceği için temel immünitede ilgili protein transkripsiyon sonrası görev almaktadır.

MAMP'la teşvik edilen bitki immünitesi üzerinde etkisi olan diğer yeni ve önemli bir konu da multiveziküler cisimler (Multi Vesicle Bodies - MVBs) üzerinden gelişen savunmadır (Wang et al. 2014). Birçok hücrel işlevlerde önemli görevlere sahip olan multiveziküler cisimler, bitki ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport) sistemi yoluyla protein trafiğinin sürdürülmesinde rol oynamaktadır (Gao et al. 2017). MVB ve ESCRT mekanizmalarıyla AAA ATPaz SKD1 ve LIP5 proteinleri PAMP'la harekete geçirilen immünitede direkt veya indirekt bağlantılı çalışmakta olup fizyolojisi şu şekilde özetlenebilir (Wang et al. 2014); *Arabidopsis* LIP5 proteini, MVB oluşumunda SKD1 AAA ATPaz'ın pozitif düzenleyicidir ve bitki temel immünitede MPK3/6 tarafından hedef alınmaktadır. Sağlıklı bitkilerde LIP5'in miktarı düşük düzeydedir ancak patojene-bağlı vezikül trafiğini teşvik etmek amacıyla patojene duyarlı MPK'lar tarafından fosforile edilerek önemli oranda yükseltilmektedir. LIP5 geninde meydana gelen bir parçalanma patojenle-teşvik edilen MVB ile PMB (cell wall-associated ParaMural Bodies; hücre-duvarıyla ilgili Paramural Cisimcikler bitki hücre duvarı ile membran arasındaki boşlukta bulunan ekzosomlardır ve vezikül trafiğinde görev alırlar) oluşumunu tehlikeye atarak bitkilerin *Pseudomonas syringae*'ya karşı duyarlılığını artırmaktadır. ESCRT sisteminin alt birimlerinin PAMP-flg22 teşvik edilen immünitede bağlantısı olmamakla beraber (Spallek et al. 2013), ESCRT'un membrandan ayrılması AAA ATPaz SKD1 tarafından katalizlenir, AAA ATPaz SKD1 ise LIP5 proteiniyle teşvik edilmekte olup LIP5'de MPK3/6 ile fosforile olmaktadır (Wang et al. 2014). Flg22 bakteriye ait bir efektör molekül olup bitki hücre yüzey reseptörü FLS2 ile algılanmaktadır, ESCRT mekanizmasıyla FLS2 reseptörü patojen efektörüyle aktif hale geçince, FLS2 reseptörü hücre membranıyla çevrelenerek keseye benzer şekilde hücre içine alınır, reseptör olmayınca bitkide patojene daha az duyarlı hale gelmektedir (Spallek et al. 2013). FLS2 reseptörü flg22 ile karşılaşınca ubiquitinasyon (küçük bir protein olan ubiquitin'in yıkıma uğrayacak proteinlere bağlanması işlemi) reaksiyonu geçirir ve MVB'lerin luminal veziküllerinde ESCRT sistemi yardımıyla yıkıma uğrar. Bu şekilde endositoz benzeri yöntemle çalışan ESCRT sistem bileşenleriyle bağlantılı moleküllerle ilgili araştırma sayısı çok azdır.

Karmaşık bir konu olan miRNA'lar (micro RNA – mikro RNA), hedefine bağlı olarak anlatımı azalan ve/veya artan seviyeleri ile bazen bitkilerde immüniteyi teşvik edici yönde bazen de patojenin gelişimine zemin hazırlayacak şekilde çalışmaktadır (Yang et al. 2021). Raghuram et al. (2015), *Arabidopsis* ve çeltikte biyotik/abiyotik çeşitli faktörleri kullanarak miRNA'nın öncül proteini DRB1/HYL1 transkriptlerinin defosforile olmasının miRNA sentezinin doğru gerçekleşmesi için gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Yaptıkları *in planta* ve *in vivo* denemelerde DRB proteinlerinin izoformları da MPK3 ile fosforile olmaktadır. AtDRB/HYL1'in fosforile durumunun muhafaza edilmesinden tanılanmamış bir kinazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yani bitkilerde MAPK3 aracılı fosforilasyonla miRNA birikimine engel olunmakta, bu durum paradoksal görünmekle beraber miRNA hücrede normal seviyelerde korunmaktadır.

Xanthomonas oryzae-çeltik infeksiyonu sırasında OsMCK3-OsMPK7 (diğer alternatif ismi MAPK4)-OsWRKY30 modülleri aktif hale geçmektedir (Jalmi ve Sinha 2016). Patojen infeksiyonu OsMPK3 aracılığıyla OsMPK7'nin fosforile olmasına neden olur, ardından da OsMPK7 aracılığıyla OsWRKY30'un fosforilasyonu gerçekleşir. Bu olaylar hücre duvarını sağlamlaştıran genleri harekete geçirerek stabilitesini artırmak suretiyle savunma tepkimelerini teşvik etmektedir. MPK3 ve MPK7'nin aşırı anlatımı sonucu bakteriyel infeksiyon bölgesinde simptomların yayılmasına engel olmaktadır. OsbHLH65 çeltikte bir transkripsiyon faktörüdür ve OsMPK3'ün de substratıdır. *Magnaporthe grisea* infeksiyonu üzerine nükleusta fosforile edilir, ardından *OsChia4a* kitinaz geninin E-box cis-element bölgesine bağlanarak kitinaz sentezini düzenler (Shin et al. 2014). Bitki savunma tepkimelerinde kitinazlar fungal patojenlere karşı patogeneze-İlgili önemli proteinlerdendir.

SONUÇ

Sunulan derlemede MAP kinazlara ait son yıllardaki bazı çalışmaların sonuçları verilmiş olup, özellikle bitki hastalık fizyolojisi üzerindeki önemli etkileri ortaya konmuştur. Genellikle model bitki olarak *Arabidopsis*'in kullanıldığı birçok çalışmalar bulunmaktadır. Mısır, pirinç, tütün gibi bitkilere ait sonuçlar mevcut olmakla beraber çalışılan bitki referans alınmadan çoğunlukla MAPK'lerin biyotik strese-bağlı bağlantı yolları açığa çıkarılmaya çalışılmıştır. Bitkilerde bulunan MAPK modülleri hem çeşitli hücrel gelişimler hem de çeşitli çevresel sinyallerin algılanmasından sonra protein fosforilasyon/defosforilasyon durumunu değiştirerek transkriptomlar üzerinden hücreyi değişen yeni koşullara hazırlamaktadır. Biyotik faktörler ve MAPK sinyalizasyon araştırmaları arasındaki bağlantı yolları çoğu zaman *Arabidopsis* ile bakteriyel PAMP-flg22'ye bağlı olarak ele alınmış olup, çok çeşitli fitopatojenlere ait moleküler örneklerle (PAMP-DAMP-MIMP-MAMP gibi) ilgili deneysel çalışmalar yetersizdir. Bu yüzden MAP kinazların çok fazla çeşitte bitki-patojen/herbivor üzerinde fizyolojik, metabolomik, proteomik ve genomik düzeyde araştırmalarına ihtiyaç vardır. Çevresel biyotik uyarınları algılayan bitki hücre-yüzey reseptörlerinden başlayarak nükleusa kadar ulaşan sinyallerin her ara aşamasının ve bu ara aşamalarda işlev yapan moleküllerin ve MAPK3/4/6 dışındaki diğer modülleriyle veya farklı bağlantı yollarının ortaya çıkarılması bitkilerdeki MAPK sinyalizasyon ağ sisteminin şifrelerini çözecektir. Sadece biyotik değil abiyotik sinyallerle de bağlantısı olan MAP kinazlardan elde edilecek

bilgiler doğrultusunda hücre-içi ve -dışı uyarılara tepki olarak gelişen MAP kinazların düzenleyici mekanizmalarına dayalı yeni bitki koruma stratejilerinin gelişimi için MAP kinaz-bağlantı yollarının bilinmesi gerekmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

İlgili makalenin konusunda yapılan çalışmalar ve çalışanlarla herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır

YAZAR KATKISI

%100

KAYNAKLAR

- Bethke G, Pecher P, EschenLippold L, Tsuda K, Katagiri F, Glazebrook J, Scheel D, Lee J 2012. Activation of the *Arabidopsis thaliana* mitogen activated protein kinase MPK11 by the flagellin-derived elicitor peptide, flg22. *Mol Plant Microbe Interact*, 25: 471–480.
- Bi G, Zhou Z, Wang W, Li L, Rao S, Wu Y, Zhang X, Menke FLH, Chen S, Zhou JM 2018. Receptor-like kinases directly link diverse pattern recognition receptors to the activation of mitogen-activated protein kinase cascades in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 30: 1543-1561.
- Bigeard J, Hirt H 2018. Nuclear Signaling of Plant MAPKs. *Front Plant Sci*, 9: 469.
- Colcombet J, Hirt H 2008. *Arabidopsis* MAPKs: a complex signalling network involved in multiple biological processes. *Biochem J*, 413: 217–26.
- Dangol S, Nguyen NK, Singh R, Chen Y, Wang J, Lee HG, Hwang BK, Jwa NS 2021. Mitogen-Activated Protein Kinase OsMEK2 and OsMPK1 Signaling Is Required for Ferroptotic Cell Death in Rice-*Magnaporthe oryzae* Interactions. *Front Plant Sci*, 12: 710794.
- Doehlemann G, Hemetsberger C 2013. Apoplastic immunity and its suppression by filamentous plant pathogens. *New Phytol*, 198 (4):1001-1016.
- Duerr B, Gawienowski M, Ropp T, Jacobs T 1993. MsERK1: a mitogen-activated protein kinase from a flowering plant. *Plant Cell*, 5: 87–96.
- Frei dit Frey N, Garcia AV, Bigeard J, Zaag R, Bueso E, Garmier M, Pateyron S, de Tausia-Moreau ML, Brunaud V, Balzergue S, Colcombet J, Aubourg S, Martin-Magniette ML, Hirt H 2014. Functional analysis of *Arabidopsis* immune-related MAPKs uncovers a role for MPK3 as negative regulator of inducible defences. *Genome Biol*, 15 (6): R87.
- Fuchs S, Grill E, Meskiene I, Schweighofer A 2013. Type 2C protein phosphatases in plants. *FEBS J*, 280 (2): 681-93.
- Galletti R, Ferrari S, De Lorenzo G 2011. *Arabidopsis* MPK3 and MPK6 play different roles in basal and oligogalacturonide- or flagellin-induced resistance against *Botrytis cinerea*. *Plant Physiol* 157 (2): 804-814.
- Gao C, Zhuang X, Shen J, Jiang L 2017. Plant ESCRT Complexes: Moving Beyond Endosomal Sorting. *Trends Plant Sci*, 22 (11): 986–998.
- Guo Y, Pan W, Liu S, Shen Z, Xu Y, Hu L 2020. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). *Exp Ther Med*, 19: 1997-2007.
- Ha JH, Loh SN 2012. Protein conformational switches: from nature to design. *Chemistry*, 18: 7984-7999.
- Hashimoto M, Komatsu K, Maejima K, Okana Y, Shiraishi T, Ishikawa K, Takinami Y, Yamaji Y, Namba S 2012. Identification of three MAPKKs forming a linear signaling pathway leading to programmed cell death in *Nicotiana benthamiana*. *BMC Plant Biol*, 12: 103.
- Hazra S, Ghosh S, Hazra B 2017. Phytochemicals With Antileishmanial Activity: Prospective Drug Targets. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Elsevier: New York, NY, USA, Volume 52, pp. 303–336.
- Heinrich M, Baldwin IT, Wu J 2011a. Three MAPK kinases, MEK1, SIPKK, and NPK2, are not involved in activation of SIPK after wounding and herbivore feeding but important for accumulation of trypsin proteinase inhibitors. *Plant Mol Biol Rep*, 30: 731–740.
- Heinrich M, Baldwin IT, Wu J 2011b. Two mitogen-activated protein kinase kinases, MKK1 and MEK2, are involved in wounding- and specialist lepidopteran herbivore *Manduca sexta*-induced responses in *Nicotiana attenuata*. *J Exp Bot*, 62: 4355–4365.
- Hoehenwarter W, Thomas M, Nukarinen E, Egelhofer V, Röhrig H, Weckwerth W, Conrath U, Beckers GJ 2013. Identification of novel in vivo MAP kinase substrates in *Arabidopsis thaliana* through use of tandem metal oxide affinity chromatography. *Mol Cell Proteom*, 12: 369–380.
- Ichimura K, Shinozaki K, Tena G, Sheen J, Henry Y, Champion A, et al. 2002. Mapk G: Mitogen-activated protein kinase cascades in plants: a new nomenclature. *Trends Plant Sci*, 7: 301–308.
- Jagodzik P, Tajdel-Zielinska M, Ciesla A, Marczak M, Ludwikow A 2018. Mitogen-Activated Protein Kinase Cascades in Plant Hormone Signaling. *Front Plant Sci*, 9: 1387.
- Jalmi SK, Sinha AK 2016. Functional Involvement of a Mitogen Activated Protein Kinase Module, OsMCKK3-OsMPK7-OsWRK30 in Mediating Resistance against *Xanthomonas oryzae* in Rice. *Sci Rep*, 6: 37974.

- Johnson SA, Hunter T 2005. Kinomics: Methods for deciphering the kinome. *Nat Methods*, 2: 17–25.
- Kong F, Wang J, Cheng L, Liu S, Wu J, Peng Z, Lu G 2012. Genome-wide analysis of the mitogen-activated protein kinase gene family in *Solanum lycopersicum*. *Gene*, 499 (1): 108–120.
- Kong X, Lv W, Zhang D, Jiang S, Zhang S, Li D 2013a. Genome-wide identification and analysis of expression profiles of maize mitogen-activated protein kinase kinase kinase. *PLoS One*, 8 (2): e57714.
- Kong X, Pan J, Zhang D, Jiang S, Cai G, Wang L, Li D 2013b. Identification of mitogen-activated protein kinase kinase gene family and MKK-MAPK interaction network in maize. *Biochem Biophys Res Commun*, 441 (4): 964–969.
- Kong L, Rodrigues B, Kim JH, He P, Shan L 2021. More than an on-and-off switch: Post-translational modifications of plant pattern recognition receptor complexes. *Curr Opin Plant Biol*, 63: 102051.
- Lang J, Colcombet J 2020. Sustained Incompatibility between MAPK Signaling and Pathogen Effectors. *Int J Mol Sci*, 21 (21): 7954.
- Li G, Meng X, Wang R, Mao G, Han L, Liu Y, Zhang S 2012. Dual-level regulation of ACC synthase activity by MPK3/MPK6 cascade and its downstream WRKY transcription factor during ethylene induction in *Arabidopsis*. *PLoS Genet*, 8 (6): e1002767.
- Li B, Jiang S, Yu X, Cheng C, Chen S, Cheng Y, Yuan JS, Jiang D, He P, Shan L 2015. Phosphorylation of trihelix transcriptional repressor ASR3 by MAP KINASE4 negatively regulates *Arabidopsis* immunity. *Plant Cell*, 27 (3): 839–856.
- Liu Y, Zhang D, Wang L, Li D 2013. Genome-wide analysis of mitogen-activated protein kinase gene family in maize. *Plant Mol Biol Rep*, 31 (6): 1446–60.
- Liu JZ, Lam HM 2019. Signal Transduction Pathways in Plants for Resistance against Pathogens. *Int J Mol Sci*, 20(9): 2335.
- Maldonado-Bonilla LD 2014. Composition and function of P bodies in *Arabidopsis thaliana*. *Front Plant Sci*, 5: 201.
- Maldonado-Bonilla LD, Eschen-Lippold L, Gago-Zachert S, Tabassum N, Bauer N, Scheel D, Lee J 2014. The *Arabidopsis* tandem zinc finger 9 protein binds RNA and mediates pathogen-associated molecular pattern-triggered immune responses. *Plant Cell Physiol*, 55 (2): 412–425.
- Mao G, Meng X, Liu Y, Zheng Z, Chen Z, Zhang S 2011. Phosphorylation of a WRKY transcription factor by two pathogen-responsive MAPKs drives phytoalexin biosynthesis in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 23 (4): 1639–53.
- Melotto M, Underwood W, Koczan J, Nomura K, He SY 2006. Plant stomata function in innate immunity against bacterial invasion. *Cell*, 126 (5): 969–80.
- Meng X, Zhang S 2013. MAPK cascades in plant disease resistance signaling. *Annu Rev Phytopathol*, 51: 245–266.
- Meng X, Xu J, He Y, Yang KY, Mordorski B, Liu Y, Zhang S 2013. Phosphorylation of an ERF transcription factor by *Arabidopsis* MPK3/MPK6 regulates plant defense gene induction and fungal resistance. *Plant Cell*, 25 (3): 1126–1142.
- Mithöfer A, Boland W 2012. Plant defense against herbivores: chemical aspects. *Annu Rev Plant Biol*, 63: 431–450.
- Mohanta TK, Arora PK, Mohanta N, Parida P, Bae H 2015. Identification of new members of the MAPK gene family in plants shows diverse conserved domains and novel activation loop variants. *BMC Genom*, 16 (1): 58.
- Nitta Y, Ding P, Zhang Y 2014. Identification of additional MAP kinases activated upon PAMP treatment. *Plant Signal Behav*, 9: e976155.
- Pan J, Zhang M, Kong X, Xing X, Liu Y, Zhou Y, Liu Y, Sun L, Li D 2012. ZmMPK17, a novel maize group D MAP kinase gene, is involved in multiple stress responses. *Planta*, 235 (4): 661–676.
- Pandey D, Rajendran SRCK, Gaur M, Sajeesh PK, Kumar A 2016. Plant Defense Signaling and Responses Against Necrotrophic Fungal Pathogens. *J Plant Growth Regul*, 35: 1159–1174.
- Peng Y, van Wersch R, Zhang Y 2018. Convergent and Divergent Signaling in PAMP-Triggered Immunity and Effector-Triggered Immunity. *Mol Plant-Microbe Interact: MPMI*, 31 (4): 403–409.
- Pitzschke A 2015. Modes of MAPK substrate recognition and control. *Trends Plant Sci*, 20 (1): 49–55.
- Raghuram B, Sheikh AH, Rustagi Y, Sinha AK 2015. MicroRNA biogenesis factor DRB1 is a phosphorylation target of mitogen activated protein kinase MPK3 in both rice and *Arabidopsis*. *FEBS J*, 282: 521–536.
- Rao KP, Richa T, Kumar K, Raghuram B, Sinha AK 2010. In silico analysis reveals 75 members of mitogen-activated protein kinase kinase kinase gene family in rice. *DNA Res*, 17 (3): 139–53.
- Ray LB, Sturgill TW 1987. Rapid stimulation by insulin of a serine/threonine kinase in 3T3-L1 adipocytes that phosphorylates microtubule-associated protein 2 in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*, 84 (6): 1502–1506.
- Rodriguez MC, Petersen M, Mundy J 2010. Mitogen-activated protein kinase signaling in plants. *Annu Rev Plant Biol*, 61: 621–649.
- Roux ME, Rasmussen MW, Palma K, Lolle S, Regué ÀM, Bethke G, Glazebrook J, Zhang W, Sieburth L, Larsen MR, Mundy J, Petersen M 2015. The mRNA decay factor PAT1 functions in a pathway including MAP kinase 4 and immune receptor SUMM2. *EMBO J*, 34 (5): 593–608.
- Schäfer M, Fischer C, Meldau S, Seebald E, Oelmüller R, Baldwin IT 2011. Lipase activity in insect oral secretions mediates defense responses in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 156: 1520–1534.

- Shin HY, You MK, Jeung JU, Shin JS 2014. OsMPK3 is a TEY-type rice MAPK in Group C and phosphorylates OsbHLH65, a transcription factor binding to the E-box element. *Plant Cell Rep*, 33: 1343–1353.
- Sidonskaya E, Schweighofer A, Shubchynskyy V, Kammerhofer N, Hofmann J, Wieczorek K, Meskiene I 2016. Plant resistance against the parasitic nematode *Heterodera schachtii* is mediated by MPK3 and MPK6 kinases, which are controlled by the MAPK phosphatase AP2C1 in *Arabidopsis*. *J Exp Botany*, 67 (1): 107–118.
- Spallek T, Beck M, Ben Khaled S, Salomon S, Bourdais G, Schellmann S, Robatzek S 2013. ESCRT-I mediates FLS2 endosomal sorting and plant immunity. *PLoS Genet*, 9 (12): e1004035.
- Su J, Zhang M, Zhang L, Sun T, Liu Y, Lukowitz W, Xu J, Zhang S 2017. Regulation of stomatal immunity by interdependent functions of a pathogen-responsive MPK3/MPK6 cascade and abscisic acid. *Plant Cell*, 29: 526–542.
- Su J, Yang L, Zhu Q, Wu H, He Y, Liu Y, Xu J, Jiang D, Zhang S 2018. Active photosynthetic inhibition mediated MPK3/MPK6 is critical to effector-triggered immunity. *PLoS Biol*, 16: Article e2004122.
- Sun T, Nitta Y, Zhang Q, Wu D, Tian H, Lee JS, Zhang Y 2018. Antagonistic interactions between two MAP kinase cascades in plant development and immune signaling. *EMBO Rep*, 19 (7): e45324.
- Tang D, Wang G, Zhou JM 2017. Receptor kinases in plant-pathogen interactions: more than pattern recognition. *Plant Cell*, 29: 618–637.
- Tena G, Boudsocq M, Sheen J 2011. Protein kinase signaling networks in plant innate immunity. *Curr Opin Plant Biol*, 14 (5): 519–29.
- Wang F, Shang Y, Fan B, Yu JQ, Chen Z 2014. *Arabidopsis* LIP5, a positive regulator of multivesicular body biogenesis, is a critical target of pathogen-responsive mapk cascade in plant basal defense. *PLoS Pathog*, 10: e1004243.
- Wang J, Pan C, Wang Y, Ye L, Wu J, Chen L, Zou T, Lu G 2015. Genome-wide identification of MAPK, MAPKK, and MAPKKK gene families and transcriptional profiling analysis during development and stress response in cucumber. *BMC Genom*, 16 (1): 386.
- Wang G, Wang T, Jia Z-H, Xuan J-P, Pan D-L, Guo Z-R, Zhang JY 2018. Genome-Wide Bioinformatics Analysis of MAPK Gene Family in Kiwifruit (*Actinidia Chinensis*). *Int J Mol Sci*, 19 (9): 2510.
- Wankhede DP, Misra M, Singh P, Sinha AK 2013. Rice mitogen activated protein kinase kinase and mitogen activated protein kinase interaction network revealed by in-silico docking and yeast two-hybrid approaches. *PLoS One*, 8 (5): e65011.
- Wohlgemuth R, Liese A, Streit W 2017. Biocatalytic Phosphorylation of Metabolites: Past, Present, and Future. *Trends Biotechnol*, 35 (5): 452–465.
- Wu J, Wang J, Pan C, Guan X, Wang Y, Liu S, He Y, Chen J, Chen L, Lu G 2014. Genome-wide identification of MAPKK and MAPKKK gene families in tomato and transcriptional profiling analysis during development and stress response. *PLoS One*, 9 (7): e103032.
- Xu J, Meng J, Meng X, Zhao Y, Liu J, Sun T, Liu Y, Wang Q, Zhang S 2016. Pathogen-Responsive MPK3 and MPK6 Reprogram the Biosynthesis of Indole Glucosinolates and Their Derivatives in *Arabidopsis* Immunity. *Plant Cell*, 28 (5): 1144–1162.
- Yamada K, Yamaguchi K, Shirakawa T, Nakagami H, Mine A, Ishikawa K, Fujiwara M, Narusaka M, Narusaka Y, Ichimura K, Kobayashi Y, Matsui H, Nomura Y, Nomoto M, Tada Y, Fukao Y, Fukamizo T, Tsuda K, Shirasu K, Shibuya N, Kawasaki T 2016. The *Arabidopsis* CERK1-associated kinase PBL27 connects chitin perception to MAPK activation. *EMBO J*, 35 (22): 2468–2483.
- Yang X, Zhang L, Yang Y, Schmid M, Wang Y 2021. miRNA Mediated Regulation and Interaction between Plants and Pathogens. *Int J Mol Sci*, 22 (6): 2913.
- Yuan M, Ngou B, Ding P, Xin XF 2021. PTI-ETI crosstalk: an integrative view of plant immunity. *Curr Opin Plant Biol*, 62:102030.
- Zhang Z, Wu Y, Gao M, Zhang J, Kong Q, Liu Y, Ba H, Zhou J, Zhang Y 2012. Disruption of PAMP-induced MAP kinase cascade by a *Pseudomonas syringae* effector activates plant immunity mediated by the NB-LRR protein SUMM2. *Cell Host Microbe*, 11: 253–263.
- Zhang T, Chen S, Harmon AC 2016. Protein-protein interactions in plant mitogen-activated protein kinase cascades. *J Exp Bot*, 67 (3): 607–618.
- Zhao ZX, Feng Q, Liu PQ, He XR, Zhao JH, Xu YJ, Zhang LL, Huang YY, Zhao JQ, Fan J, Li Y, Xiao S, Wang WM 2021. RPW8.1 enhances the ethylene-signaling pathway to feedback-attenuate its mediated cell death and disease resistance in *Arabidopsis*. *New Phytol*, 229 (1): 516–531.