



## Bitki Dayanıklılık Genleri ve Proteinleri

Özer ÇALIŞ

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bitki Koruma Bölümü, 60250 Taşlıçiftlik, TOKAT

\*Sorumlu Yazar

e-posta: ocalis@gop.edu.tr

Geliş Tarihi : 10 Nisan 2011

Kabul Tarihi : 01 Temmuz 2011

### Özet

Bu derleme bitkilerde bulunan dayanıklılık genlerinin ve bu genlerin kodladığı proteinlerin moleküler, biyokimyasal yapılarını ortaya koymayı, konukçunun dayanıklılık proteinleri ile hastalık etmeni patojenin avirulens proteinleri arasındaki konukçu-patojen ilişkilerini tanımlayan mekanizmaları açıklamayı amaçlamaktadır. Doğal olarak bu ilişkiler sonucunda konukçu patojenin varlığını anlamakta, hastalık etmenine karşı sahip olduğu dayanıklılık proteinleri ile bitki savunma mekanizmasını harekete geçirmektedir. Dayanıklılık genleri ve onların proteinleri ile bitkilerde bağışıklık mekanizması oluşturulmaktadır. Bu derleme çok farklı bakteri, fungus, virus ve nematodlara hatta bazı afit türlerine karşı bitkilerde bulunan dayanıklılık proteinlerinin görev aldığı mekanizmaların aslında yapısal olarak birbirine çok benzediğini açıkça ortaya koymaktadır.

### Abstract

This review has aimed to focus on plant resistance proteins encoded by resistance (*R*) genes in molecular level, to reveal biochemical structures, to define host resistance proteins and to understand their pathogen avirulens protein interactions regarding host-pathogen relationships and triggered resistance mechanisms. Naturally, as a result of these relationships host easily understood presence of the pathogen, the host resistance proteins activate plant defense mechanisms against the pathogens. Resistance genes and their proteins have formed immune mechanism in the plants. This review also describes plant resistance proteins, control resistance to different bacterial, fungal, viral pathogens, nematodes and even some types of aphids, have structural similarity and their biochemical and molecular functions are closed to each others.

## GİRİŞ

En gelişmiş organizmalar olan insanlara ve hayvanlara göre bitkiler daha sade bağışıklık sistemlerine sahiptirler. Bitkilerin bu sade bağışıklık sistemi içerisinde kendisinin önceden ürettiği (performed) fiziksel (yaprak kıllılığı, sert hücre duvarları) ve kimyasal bariyerler (antimikrobiyal maddeler) olduğu gibi özel olarak hayatını tehdit eden mikrobiyal patojenlere karşı savunma sistemi oluşturabilirler. Başarılı bir hastalık patojeni bu fiziksel ve kimyasal bariyerleri geçebilir, fakat bitki tarafından hastalık etmeni tanımlandığında hücrel savunma mekanizması aktif hale getirilerek hastalık etmenin konukçu içinde gelişimi engellenir (Nurnberger *et al.*, 2004). Konukçu hücrelerinde ortaya çıkan lokal hücrelerde gerçekleşen bu dayanıklılık bitkinin sahip olduğu bitki düzenleyicileri (hormonlar) tarafından tüm bitkiye yayılarak sistemik kazanılmış dayanıklılık oluşturulur (Nurnberger *et al.*, 2004). Bitkide oluşturulan dayanıklılık mekanizmaları çok detaylı olup başka bir derlemenin konusudur.

Bitkiler patojenlerden gelen belirli motifler içeren molekülleri algılarlar ve buna hücrelerinde bulunan dayanıklılık geninin bir orkestra şefi gibi sahip olduğu tüm savunma mekanizmalarını aktive etmesiyle bitki hastalık etmeni organizmadan korunur. Bitki patojenin sahip olduğu avirulens genleri elisitör proteinleri kodlar, bu elisitör proteinlere karşı bitkinin dayanıklılık genleri tarafından kodlanan reseptör proteinler varsa bitki patojenin varlığını anlayarak savunma

mekanizmasını aktive eder. Bu bitkideki dayanıklılık geni ve patojenin avirulens geni arasında ilişkiye gen-için gen teorisi denir (Floor, 1971). Konukçu bitki hastalık etmeninden başarılı bir şekilde korunduktan sonra, hastalık etmeni doğal seleksiyona tabii olur ve hastalık yapabilmek için yeni mekanizmalar geliştirmeye çalışır (Xiao *et al.*, 2006).

Bitkilerin bağışıklık sistemi hayvanlarda bulunan bağışıklık sistemine yapısal olarak benzerdir. Patojenlerle birlikte yaşam moleküler yapıları ve patojene karşı oluşturulan bağışıklık moleküler olarak benzer yapısal motifler içermektedir. Örneğin hem bitkilerin hem de hayvanların yapısal olarak hücre yüzeyindeki reseptörleri patojenlerden gelen flagellin ve lipopolisakkaritlere karşı savunma mekanizmalarında kullandıkları bilinmektedir (Nurnberger *et al.*, 2004). Bitkilerin hastalık etmenleri patojenlere karşı kullandıkları dayanıklılık genleri ve dayanıklılık genlerinin kodladıkları protein yapıları moleküler, fonksiyonel ve evrimsel özellikleri ile bu derlemede tek tek ele alınacaktır.

### Dayanıklılık genlerindeki çeşitlilik

İlk izole edilen bitki dayanıklılık geni 1992 yılında mısır bitkilerinde bulunan *Hm1* geni olup fungal hastalık etmeni *Cochliobolus carbonum* ırk 1 tarafından kodlanan HC-toksini inaktif eden bir dayanıklılık genidir. Mısır *Hm1* geni fungusun HC toksinini oluşturan nicotinamid adenine dinucleotid fosfatı (NADPH) sahip olduğu reduktaz ve dehydrogenaz enzimi ile nicotinamid adenine dinucleotide (NADH) çevirerek hastalık

yapmasını engellemektedir (Johal ve Briggs, 1992). Hastalık etmeninin HC toksini mısır bitkilerinin *Hm1* geni ile inaktive edildiği için fungus konukçu hücrelerden beslenememektedir (Johal ve Briggs, 1992).

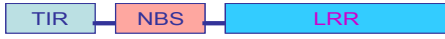









Günümüzde 60 dan fazla bitki dayanıklılık geni (Tablo 2) bakterileri, fungusları, virusleri ve nematodları kontrol etmekte olup bu genlerin aktive ettikleri savunma mekanizmaları birbirlerine benzemektedir. Dayanıklılık genlerinin aktive ettikleri patojene özelleşmiş (pathogenesis-related: PR) genleri, reaktif süperoksitlerin oluşumu, konukçu hücre duvarının güçlendirilmesi, antimikrobiyal maddelerin oluşturulması ve çoğu zaman hipersensitif reaksiyonlar (hypersensitive response: HR) en yaygın savunma mekanizmalarıdır. Özellikle bitkilerde görülen hipersensitif ani hücre ölümü bitkilerde programlı hücre ölümlerinin yalın hali olup hayvanlarda görülen apoptosise benzemektedir (Hammond-Kosack and Jones, 1997; Dangl and Jones, 2001). Tüm lokal olarak görülen bu savunma mekanizmaları bitki büyüme düzenleyicileri ile bitkinin tehdit altında olmayan organlarına iletilmekte, tehdit altında olmayan bu organlarda ikincil savunma mekanizmaları aktive edilerek tüm bitkide sistemik kazanılmış dayanıklılık (systemic acquired resistance: SAR) oluşturulmaktadır (Durrant ve Dong, 2004). Bitki dayanıklılık (R) proteinlerinin oluşturdukları protein yapıları araştırıldığından dayanıklılık proteinlerinin domain adı verilen özel alanlardan oluştuğu ve bu özel alanların biyokimyasal fonksiyonlarına bakılarak dayanıklılık genlerinin 3 sınıfta toplandığı görülmektedir (Tablo 1). Birinci sınıf dayanıklılık genleri nükleotidlerin bağlandığı yer (nucleotide-binding site :NBS) ve leucine amino asidince zengin tekrarların olduğu (leucine-rich repeats: LRR) protein motifleri içermektedir (Dangl ve Jones, 2001). Bu NBS-LRR grubundaki dayanıklılık proteinleri farklı patojenlere karşı dayanıklılığı sağlamakta olup proteinlerin amino ucundaki (N-ucu) protein motife bakılarak NBS-LRR grubu 2 alt gruba ayrılmaktadır. Alt grupların N-ucunda sitoplazmik sinyal domain olarak bilinen *Drosophila* sineklerinin *toll* ve insan interleukin-1 reseptör proteinlerine (TIR) benzeten bir protein yeri bulunmaktadır. Bu yapıya TIR-

NBS-LRR tip dayanıklılık proteinleri denilmektedir (Whitham *et al.*, 1994; Lawrence *et al.*, 1995). İkincil alt grupta NBS-LRR proteinlerin N-ucuna sarmal-şeklinde bir protein domain (coiled-coil: CC) yer almış ve bu tür proteinlere CC-NBS-LRR tip proteinler denilmektedir (Bent *et al.*, 1994; Grant *et al.*, 1995). Nadiren TIR-NBS-LRR tip dayanıklılık proteinlerinin karboksil ucuna (C-ucu) *Arabidopsis* RRS1-R dayanıklılık proteininin WRKY domain denilen WRKYGQK amino asit sıraları yerleşebilmektedir (Tablo 1). Buradaki WRKY amino asit domain dayanıklılık genin kontrol ettiği sinyal mekanizması üzerinde etkilidir (Tablo 1). Diğer bir ifadeyle patojenin avirulens (avr) proteinlerinin kodladığı elisitörler ile *Arabidopsis* dayanıklılık RRS1-R proteinin reseptör proteinleri burada direkt bir etkileşim içindedirler (Yamasaki *et al.*, 2005; Deslandes *et al.*, 2003).

İkinci sınıf dayanıklılık proteinleri hücre yüzeyinde reseptör benzeri membran geçişini sağlayan heliks (receptor-like transmembrane) proteinleri ve reseptör benzeri kinaz (receptor-like kinases) proteinleri içermektedirler. Bu proteinlerin genel özelliği hücre dışına uzanan leucine zengini tekrarlardan meydana gelen (extracellular-LRR: eLRR) protein domainlerin bulunmasıdır. Reseptör benzeri transmembrane içeren dayanıklılık proteinlerine en iyi örnek olarak fungal domates küfü hastalık etmenine, *Cladosporium fulvum*, karşı domates bitkilerindeki Cf proteinleri (Jones *et al.*, 1994; Hammond-Kosack and Jones, 1997) ve mildiyö etmeni *Hyaloperonospora parasitica* fungusuna dayanıklılık sağlayan *Arabidopsis thaliana* (Fare kulağı teresi) model bitkisinin RPP27 proteini verilebilir (Tör *et al.*, 2004). Yine bu sınıf içerisinde bulunan reseptör benzeri kinaz içeren proteinlerine çeltik bitkilerinin sahip olduğu Xa21 ve Xa26 dayanıklılık proteinleri örnek verilebilir. Hem Xa21 hem de Xa26 dayanıklılık proteinleri çeltik bakteriyel yanıklık etmeni *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* ırklarına karşı dayanıklılığı sağlamaktadırlar (Song *et al.*, 1995; Sun *et al.*, 2004).

Son sınıf dayanıklılık proteinleri yukarıda belirtilen protein motiflerini yada bir protein domaini içererek yapısal olarak

**Tablo 1.** Bitki dayanıklılık (Resistance: R) proteinlerinde görülen yaygın protein motif (domain) yapıları. TIR: Toll and interleukin-1 reseptör, NBS: Nükleotidlerin bağlandığı domain (nucleotide binding site), eLRR: Hücre dışına uzanan leucine zengin tekrarlar (extracellular leucine rich repeats), CC: sarmal protein (coiled coil) domain, W: WRKY domain, Kin: Serine-thyronine içeren kinase, TM: membran geçişini sağlayan heliks (transmembrane helix) domain.

R protein sınıfı	Şekilsel domain yapısı	Öngörülen fonksiyonu	Örnek dayanıklılık proteini	Referans
NBS-LRR		Reseptör	N, L	Lawrence <i>et al.</i> , 1995, Whitman <i>et al.</i> , 1994
		Reseptör	RPM1, RPS2	Bent <i>et al.</i> , 1994, Grant <i>et al.</i> , 1995
		Reseptör	RRS1-R	Deslandes <i>et al.</i> , 2002, Yamasaki <i>et al.</i> , 2005
eLRR		Reseptör	Cf9, RPP27	Jones <i>et al.</i> , 1994, Tor <i>et al.</i> , 2004
		Reseptör	Xa21, Xa26	Song <i>et al.</i> , 1995, Sun <i>et al.</i> , 2004
Tipik olmayan		Konukçuda hedef	Pto, PBS1	Martin <i>et al.</i> , 1993, Swiderski and Innes, 2001
		Bilinmiyor	RPW8	Xiao <i>et al.</i> , 2001
		Bilinmiyor	Xa27	Gu <i>et al.</i> , 2005
		Döllenme	Xa13	Chu <i>et al.</i> , 2006
		Negatif regülatör	MLO	Buschges <i>et al.</i> , 1997

ilk 2 sınıfa benzemektedir. Ancak proteinlerin yapısal bazı farklılıkları bu dayanıklılık proteinlerinin yeni protein yapısı kazanmasını sağlamaktadır (Tablo 1). Yapısal olarak başka tipi olmayan birer örnekle tanımlanan bu dayanıklılık proteinleri ilk 2 protein sınıfı ile kolayca mukayese edilebilir. Örneğin lahanagiller familyasında bulunan model *Arabidopsis thaliana* bitkisinin sahip olduğu RPW8 dayanıklılık proteini N-ucunda transmembran ve CC domain içermekte olup 20 den fazla fungal külleme hastalık etmenine karşı dayanıklılığı sağlamaktadır (Xiao et al., 2001). Çekinik karakterde olan arpa *mlo* dayanıklılık geni arpa külleme hastalık etmenlerine, *Blumeria graminis* f.sp. *hordei*, karşı dayanıklılığı sağlamakta olup MLO proteini yedi adet transmembran heliks domain içermektedir (Buschges et al., 1997). Çeltik bitkilerinden klonlanan *Xa27* ve *xa13* genleri bakteriyel çeltik yanıklık etmenine, *X. oryzae* pv. *oryzae*, karşı sahip olduğu 2 ve 8 adet transmembran heliks ile dayanıklılığı sağlamaktadır (Gu et al., 2005; Chu et al., 2006). Kinaz yapısındaki dayanıklılık genlerini saymaz isek, son sınıf içerisindeki farklı yapıda bulunan dayanıklılık proteinlerinin ve onları kodlayan dayanıklılık genlerinin farklı mekanizmalara sahip olduğu söylenebilir (Tablo 2). Çünkü son sınıf içerisindeki *RPW8* ve *mlo* genleri konukçuda ırklara spesifik olmayan geniş spektrumlu dayanıklılık oluşturmaktadır (Xiao et al., 2001, Buschges et al., 1997).

#### NBS, LRR ve TIR içeren gen ve proteinler

Konukçu bitkilerdeki bağışıklık mekanizmasını oluşturan dayanıklılık proteinleri ve bunların domain yapıları hayvanların vücudundaki bağışıklık sistemi ile benzerlikler taşımaktadır (Ausubel, 2005; Dangl and Jones, 2001). Bitki TIR-NBS-LRR dayanıklılık proteinlerinin ilk sınıfında yer alan TIR domain *Drosophila* sineklerinin Toll ve memelilerin toll-benzeri interleukin reseptör proteinlerine benzerler (Takeda ve Akira, 2004). Bu grupta yer alan NBS-LRR proteinler memelilerin nod1, nod2 ve NALP3 intercellular reseptör proteinlerine benzerlik gösterirler. Bu reseptör proteinler özellikle bakterilerden gelen mikrobiyal moleküler proteinlere karşı memelilerin vücudunda bağışıklığın oluşumunu sağlarlar (Staskawicz et al., 2001; Inohor ve Nunez, 2003). Bitkilerin intercellular dayanıklılık proteinleri ve hayvanların nod1/nod2 proteinleri daha büyük NB-ARC domain yapılarının bir parçası olup insan apoptotik proteaz aktivasyon faktörleri içerisinde yer almaktadırlar (Van der Biezen and Jones, 1998). Dayanıklılık proteinlerinde NBS domain nükleik asitlerin hidrolize olmasını sağlayarak yapısal değişiklikler oluşturmaktadırlar (Leipe et al., 2004). Canlılar üzerinde yapılan (*in vitro*) çalışmalar CC-NBS-LRR tip protein olan I-2 dayanıklılık proteininin NBS domaini moleküler yapıyı değiştirerek aktif olmayan adenosindifosfata (ADP) bağlı ve aktif olan adenosintrifosfata (ATP) bağlı yapılar oluşturmaktadır (Takken et al., 2006). Bitki dayanıklılık proteinleri içerisinde bulunan NBS domainlerin yapılarında belirli korunmuş amino asit tekrarları bulunmaktadır. Bu tekrarları kodlayan nükleik asitleri içerecek şekilde dizayn edilen primerler ile dayanıklılık proteinlerini oluşturan NBS domainler çoğaltılabilir (Cannon et al., 2002).

Viruslerden eukaryotlara kadar çok sayıda organizma protein motifi olarak LRR domain içermekte olup fonksiyonları ve hastalıklara dayanıklılıkta oynadıkları roller farklılık göstermektedir. LRR protein domainlerin tahmin edilen biyokimyasal fonksiyonları konukçu proteinleri ile patojenin proteinleri arasındaki protein-protein ilişkilerini sağladıklarıdır. Bu LRR domain ler 47 adet leucine amin asidince zengin

tekrarlardan oluşabilmektedir (Baumgarten et al., 2003). Her bir LRR protein 26 amino asit tekrarını içeren bir motife sahiptir. Bu yapı içerisinde L-xx-L-xx-Lx-L-xx motif olarak görülmekte olup leucine (L) ve x ile belirtilen yere herhangi bir amino asit gelecek beta adı verilen protein yapısını oluşturmaktadır (McHale et al., 2006). LRR proteinler üzerinde yapılan daha detaylı sekans çalışmaları LRR domain içeren proteinlerin pozitif bir seleksiyon sonucunda ortaya geldiğini ve amino asitlerin burada çok çeşitlendiğini göstermektedir (Parniske et al., 1997; McDowell et al., 1998, Michelmore and Meyers, 1998). Deneysel olarak bulunan sonuçlar LRR domain içeren proteinlerin spesifik olarak patojenden gelen hastalık yapabilmeye yeteneği olan efektör proteinlerini tanıdığını ortaya koymaktadır (Hammond-Kosak ve Jones, 1997; Ellis et al., 2000; Van der Hoorn et al., 2001).

Dayanıklılık genlerinin sahip olduğu her bir domainin protein fonksiyonları nasıl oluyor da patojenden gelen sinyal molekülleri algılıyor ve savunma sistemi içerisinde hangi savunma mekanizmalarının aktif hale getireceğini konusu tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak kabul edilen öngörü dayanıklılık proteinlerini oluşturan protein komplekslerinin diğer konukçunun proteinleri ile ilişkiye geçip uygun savunma mekanizmasını oluşturmaktadır (Belkadir et al., 2004). Bu öngürüyü en iyi örnek tütünün yabancıları olan *Nicotiana benthamiana* bitkisinin sahip olduğu SGT1 proteini bitkide çok sayıda hayati öneme sahip mekanizma içerisinde rol oynamakta olup CC-NBS-LRR yapısındaki biber Bs2 proteini ile direkt ilişki içindedir (Leister et al., 2005). Bir diğer örnek CC-NBS-LRR tipi dayanıklılık proteini olan patates Rx proteini sahip olduğu CC ve LRR domainlerle pototo virus x (patates x virusu hastalığı etmeni) hastalığını kontrol etmektedir. Burada Rx dayanıklılık proteinin NBS ve LRR domainleri hastalık etmeni virusun elisitör proteinlerinin oluşturmuş olduğu proteinlerle direkt ilişki içindedirler (Moffett et al., 2002; Raidan ve Moffett, 2006).

#### Bitki NBS-LRR genleri

Model bitki *Arabidopsis thaliana* ve çeltik bitkilerinde yapılan genome sekanslarının analizleri *NBS-LRR* genlerinin tüm bitki genomu içerisinde büyük oranda olduğunu ortaya koymuştur. Nitekim *Arabidopsis* bitkisinde tahmin edilen genlerin 55 adedinin *TIR-NBS-LRR* gen yapısında olmadığı fakat 94 adedinin ise *TIR-NBS-LRR* gen yapısında olduğu bulunmuştur (Meyer et al., 2003). Çeltik bitkilerinin genomlarında aynı analizler yapıldığında 480 adet *TIR-NBS-LRR* geni kodlamayan yapının olduğu bulunmuştur. *TIR-NBS-LRR* genleri çift çenekli (dikotiledon) bitkilerin genomlarında bulunurken tek çenekli (monokotiledon) bitkilerin genomlarında rastlanmamıştır (Bai et al., 2002; Meyers et al., 2002). Fakat *TIR-NBS* ve *TIR-X* genleri hem çeltikte hem de diğer monokotiledon bitkilerde bulunmuştur (Meyers et al., 2002) Bu durum hem dikot hem de monokot bitkilerin geçmişte ortak bir ataya sahip olduklarını fakat monokot bitkilerin günümüze gelirken *TIR* genlerini kaybettiğini göstermektedir. Yapılan filogenetik çalışmalar bu hipotezi desteklemekte olup dikot bitkilerdeki *TIR* ve monokot bitkilerdeki *TIR*-olmayan altfamilyalara ait genlerin 300 milyon yıl önce birbirlerinden ayrılarak her birinin farklı olarak geliştiğini tasdik etmektedir (Meyers et al., 1999; Young 2000). Gerçekte *TIR* yapısını içeren dayanıklılık genlerinin yapısal olarak birbirine çok benzer olduğu görülürken, yapılarında *TIR* içermeyen monokotiledon genlerin çok daha farklı olduğu görülmektedir (Cannon et al., 2002; Meyers et al., 2003).

**Tablo 2.** Günümüze kadar bitkilerden klonlanan ve karakterize edilen dayanıklılık genleri listesidir.

Sınıfı	Konukçu	Dayanıklılık (R) geni	Yapısal motifleri	Hastalık etmeni	Referans
I	Tütün	N	TIR-NBS-LRR	Tobacco mosaic virus	Whitham et al., 1994
	Keten	L6	TIR-NBS-LRR	<i>Melampsora lini</i>	Lawrence et al., 1995
	Keten	M	TIR-NBS-LRR	<i>Melampsora lini</i>	Anderson et al., 1997
	Arabidopsis	RPP5	TIR-NBS-LRR	<i>Hyaloperonospora parasitica</i>	Parker et al., 1997
	Arabidopsis	RPS4	TIR-NBS-LRR	<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>pisi</i>	Gassmann et al., 1998
	Arabidopsis	RPP1	TIR-NBS-LRR	<i>Hyaloperonospora parasitica</i>	Botella et al., 1998
	Arabidopsis	HRT	TIR-NBS-LRR	Turnip crinkle virus	Cooley et al., 2000
	Arabidopsis	RPS2	CC-NBS-LRR	<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>tomato</i>	Bent et al., 1994 Mindrinos et al., 1994
	Arabidopsis	RPM1	CC-NBS-LRR	<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>maculicola</i>	Grant et al., 1995
	Domates	I <sub>2</sub>	CC-NBS-LRR	<i>Fusarium oxysporum</i> fsp. <i>lycopersicon</i>	Ori et al., 1997
	Domates	Prf	CC-NBS-LRR	<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>tomato</i>	Salmeron et al., 1996
	Domates	Mi	CC-NBS-LRR	<i>Meloidogyne spp</i> ve <i>Macrosiphum euphorbiae</i>	Milligan et al., 1998
	Arabidopsis	RPP8	CC-NBS-LRR	<i>Hyaloperonospora parasitica</i>	McDowell et al., 1998
	Patates	Rx1	CC-NBS-LRR	Potato virus X	Bendehmane et al., 1999
	Patates	Rx2	CC-NBS-LRR	Potato virus X	Bendehmane et al., 2000
	Domates	Sw5	CC-NBS-LRR	Tomato spotted wilt virus	Brommonschenkel et al., 2000
	Arabidopsis	RCY1	CC-NBS-LRR	Cucumber mosaic virus	Takahashi et al., 2001
	Domates	Tm2 <sup>2</sup>	CC-NBS-LRR	Tomato mosaic virus	Lanfermeijer et al., 2003
	Arpa	Rdg2a	CC-NBS-LRR	<i>Drechslera graminea</i>	Bulgarelli et al., 2010
	Arabidopsis	RPP13	CC-NBS-LRR	<i>Hyaloperonospora parasitica</i>	Britner-Eddy et al., 200
	Domates	I2	NBS-LRR	<i>Fusarium oxysporum</i>	Simons et al., 1998
	Çeltik	Xa1	NBS-LRR	<i>Xanthomonas oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>	Yoshimura et al., 1998
	Çeltik	Pib	NBS-LRR	<i>Magnaporthe grisea</i>	Wang et al., 1999
	Patates	Gpa2	NBS-LRR	<i>Globodera avenae</i>	Stiekema et al., 1999
	Buğday	Cre3	NBS-LRR	<i>Heterodera avenae</i>	Lagudah et al., 1997
	Biber	Bs2	NBS-LRR	<i>Xanthomonas campestris</i>	Tai et al., 1999
Mısır	Rp1-D	NBS-LRR	<i>Puccinia sorghi</i>	Collins et al., 1999	
Çeltik	Pi-ta	NBS-LRR	<i>Magnaporthe grisea</i>	Valent, 1999	
II	Arabidopsis	RPP27	eLRR-TM	<i>Hyaloperonospora parasitica</i>	Tör et al., 2004
	Domates	Cf9	eLRR-TM	<i>Cladosporium fulvum</i>	Jones et al., 1994
	Domates	Cf2,	eLRR-TM	<i>Cladosporium fulvum</i>	Dixon et al., 1996
	Domates	Cf4,	eLRR-TM	<i>Cladosporium fulvum</i>	Thomas et al., 1997
	Domates	Cf5	eLRR-TM	<i>Cladosporium fulvum</i>	Dixon et al., 1998
	Domates	Hcr9-4E	eLRR-TM	<i>Cladosporium fulvum</i>	Takken et al., 1998
	Şeker pancarı	HS1 <sup>Pro-1</sup>	eLRR-TM	<i>Heterodera schachtii</i>	Cai et al., 1997
	Çeltik	Xa21	eLRR-TM-KIN	<i>Xanthomonas oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>	Song et al., 1995
	Çeltik	Xa26	eLRR-TM-KIN	<i>Xanthomonas oryzae</i>	Sun et al., 2004
III	Domates	Pto	KIN	<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>tomato</i>	Martin et al., 1993
	Arabidopsis	PBS1	KIN	<i>Pseudomonas syringae</i>	Swiderski and Innes 2001
	Arabidopsis	RPW8	TM-CC	<i>Erysiphe cichoracearum</i>	Xiao et al., 2001
	Çeltik	Xa27	TM-TM	<i>Xanthomonas oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>	Gu et al., 2006
	Çeltik	Xa13	TM-TM-TM...	<i>Xanthomonas oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>	Chu et al., 2006
	Arpa	MLO	TM-TM-TM...	<i>Erysiphe graminis</i> f.sp. <i>hordei</i>	Buscgcs et al., 1997

Yapılan çalışmalar hem tek hem de çift çenekli bitkilerdeki *NBS-LRR* genlerinin duplikasyona uğradığını ve bu duplikasyon sonucunda çok sayıda dayanıklılık geni kümesinin oluştuğunu göstermiştir (Michelmore and Meyers, 1998; Meyers et al., 2003; Zhou et al., 2004). Oluşan bu potansiyel *NBS-LRR* gen kümeleri zaman içerisinde çeşitli moleküler mekanizmalar sonucunda; aynı genom üzerinde inter ve intra genik rekombinasyonlar, genlerin ters bir şekilde yerleşmesi (gene conversion) ve eşit olmayan crossing-over, silme (deletion), ekleme (insertion) ve nokta mutasyonlar (point mutation) sonucunda yeni dayanıklılık özellikleri kazanmışlardır (Michelmore and Meyers, 1998; Baumgarten et al., 2003; Meyers et al., 2005). Bitki genomu içerisindeki *NBS-LRR* genleri bitki için farklı hastalık patojenlerine karşı kullanılabileceği yeni bir silahtır ve bitkiye çevresinden gelen baskılar bu pozitif silahı kullanmasını zorlar.

Bu noktada sorulması gereken en önemli soru şudur: Bitkiler neden çok sayıda dayanıklılık geni kümesi içerir? Bu dayanıklılık genlerinin sekansları birbirleriyle niçin yüksek derecede farklılık göstermektedir? Bu soruların cevaplarını açıklayabilmek için 2 önemli konuyu bilmemiz gerekir. Bu konulardan ilki bitki dayanıklılık R-avr patojen proteinleri tanımlama mekanizmasıdır. İkincisi *R-avr* genlerinin sonrasında gelişen bitkinin savunma mekanizmasıdır.

#### R-Avr proteinlerinin birbirlerini tanımlaması

Bitki *R* genlerinin yapısal olarak farklılaşmalarının altında yatan esas güç patojenlerin *Avr* genlerinin çok fazla çeşitli olmaları ve konukçunun patojenden gelen *Avr* proteinlerini tanımlayarak *R* genin kontrol ettiği savunma mekanizmasını aktif hale getirmesinde yatmaktadır (Meyers et al., 2005). Moleküler olarak *R-avr* ilişkilerinin tanımlanması bitki *R* proteinleri ve patojenin *avr* proteinlerinin karakterizasyonu açısından çok önemlidir. İşte burada gen-için-gen teorisinde (Floor 1971) belirtilen patojenin *Avr* proteinleri ile konukçunun *R* proteinleri arasında gerçekleşen direkt bir tanımlama sonucunda bitkinin savunma mekanizmasını oluşturması veya dolaylı olarak bu *R-Avr* proteinlerinin tanımlanarak savunma mekanizmasını harekete geçirmesi söz konusudur. Moleküler bitki hastalıklarında 'Guard hipotezi' olarak bilinen konukçu *R* proteinlerinin patojenin *Avr* proteinlerini dolaylı yoldan tanımlamasında: patojenin *Avr* proteinleri efektör proteinler olarak konukçu hücrelerinde hedeflenen proteinlerini alıp hastalık yapabilmek için gönderir. Konukçu *R* proteinleri sahip olduğu hedeflenen proteinleri ve bunların fonksiyonlarını devamlı olarak izler. Patojenin *Avr* proteinleri konukçunun hedeflenen proteinlerini veya fonksiyonlarında bir değişikliğe neden olduğunda *R* proteini savunma mekanizmasını aktive ederek dayanıklılığı oluşturur (Van der Biezen ve Jones, 1998; Dangl ve Jones, 2001).

Guard hipotezini ispatlayan en güzel sonuçlar *Arabidopsis* bitkisinin CC-NBS-LRR tipi olan RPS5 proteini ile bakteriyel patojen *Pseudomonas syringae* efektör proteini AvrPphB arasında oluşan dolaylı ilişkiden gelmektedir. Model *Arabidopsis* bitkisinde bulunan *PBS1* geni kinaz yapısında proteinler kodlamakta ve bu proteinler *RPS5* geninin fonksiyonu için gerekmektedir. Bakteriyel *P. syringae* sistin proteaz yapısında olan AvrPphB proteinin konukçu hücre içine gizlemekte ve buradan ihtiyacı olan proteinleri almaya çalışmaktadır. Hastalık etmeni patojenin ihtiyacı olan proteinler ise *PBS1* proteinine bağlı olup buradan bakterinin ihtiyacı olan proteinleri koparmasıyla *PBS1* proteini *RPS5* proteinlerini aktive ederek bitkide dayanıklılığın oluşmasını sağlamaktadır (Warren et al.,

1999; Swiderski ve Innes, 2001; Shao et al., 2003). Buna benzer dolaylı guard hipotezini destekleyen bir diğer çalışma domates bitkisi Cf2 proteini (eLRR-TM tip bir protein, bakınız Tablo 1) ile fungal hastalık etmeninin (*Cladosporium fulvum*) hücre içerisine gönderdiği sistince-zengin Avr2 proteini arasında dolaylı olarak gerçekleşen ilişkidir. Fungusun kodladığı sistince zengin protein konukçunun Rcr3 proteinini hedef almaktadır (Rooney et al., 2005).

Bitki *R* ile patojen *Avr* proteinleri arasında görülen dolaylı ilişkiyi en güzel örnek domates Pto ile patojen *P. syringae* AvrPto proteini arasındaki ilişkidir. Bitki *R* proteini LRR tip olmayan protein kinaz içeren bir protein olup AvrPto proteinini direkt olarak tanımlayamaz. Fakat CC-NBS-LRR tip Prf proteini Pto proteinin fonksiyonu için gereklidir (Salmeron et al., 1996). Bakteriyel patojenin AvrPto proteini Prf proteini ile Pto proteinlerini hedef almaktadır (Van der Biezen ve Jones, 1998). Burada önemli olan nokta Prf-Pto-AvrPto protein ilişkilerinin kinaz gen yapısı içermesi ve CC-NBS-LRR tip gen yapısında olmayışıdır. Bu özelliği ile diğerlerine benzemeyen yalnızca bir üyesi olan (tipik olmayan) dayanıklılık genlerinin nasıl oluştuğunu ve dayanıklılık kaynağının anlaşılması açısından önemlidir.

Bitki *R* genleri ve patojenlerin *Avr* genleri arasındaki *R-Avr* ilişkisi 'silah-ırk' ilişkisi olarak da tanımlanabilir. Bu ilişkide patojenler bitkilere göre her zaman daha hızlı *Avr* genleri ve onların kodladıkları protein yapılarını değiştirebilirler. Buna karşılık bitkiler patojene dayanıklı hale gelebilmek, neslinin geleceğini sürdürebilmek içinde daha yavaşta olsa kendilerinin dayanıklılık yapılarını oluşturmak zorunda kalırlar. Bitkilerde patojene karşılık oluşturulan bu dayanıklılık yapısal proteinlerine yeni fonksiyonel işlevler kazandırarak gerçekleşir. Diğer taraftan patojenin *Avr* proteinleri yapısal olarak çok farklı ve konukçu içerisinde farklı hastalık yapabilmek yeteneğine sahiptirler (Mudgett, 2005; Chisholm et al., 2006; Ellis et al., 2006). Bu nedenle bitki *R* proteinleri çok sayıda değişik LRR domain ve korunmuş NBS domain içermekte, bu yeni fonksiyonel dayanıklılık yapıları bitkinin hastalık etmenlerine karşı savunma sistemini oluşturarak dayanıklı hale gelmesini sağlamaktadır. Bir başka ifadeyle konukçunun *R* tanımlama sistemini geçebilmek için *Avr* gen allelleri üzerinde mutasyonlar, allelik rekombinasyonlar oluşturmaktadırlar. Buna karşılık konukçu *R* geni yeni *Avr* alleli tanıyabilmek için daha önce kullandığı allelleri yeni yapısal özellikler yüklemekle kalmayıp bu *R* allelleri ile farklı *Avr* genlerini tanıyabilmek özelliği kazanmaktadır (Holub 2001; Yahiaoui et al., 2006). Bitki *R* geni bunu nokta mutasyonlar, intra ve inter-genik rekombinasyonlar, geni tam tersine çevirme, duplikasyon ve eşit olmayan crossing over ile gerçekleştirmektedir (McDowell et al., 1998; Michelmore ve Meyers, 1998; Kuang et al., 2004; Meyers et al., 2005).

#### R-Avr direkt ve dolaylı ilişkileri

Dayanıklılık proteini patojenin *Avr* proteini ile direkt ilişki içerisindeyse, konukçu dayanıklılığı aktif hale geçirilir. Burada patojenin *Avr* geni üzerinde hastalık yapabilmesi için pozitif bir baskı vardır. Dolayısıyla aynı baskıyı konukçunun *Avr* genlerini tanımlayabilmesi için *R* genleri üzerinde hissetmesi normaldir. Bu nedenle hem bitki *R* genleri hem de patojen *Avr* genleri aynı yapısal özellikleri saklama ve devam ettirmek zorundadır. Bir diğer ifadeyle konukçu bitki hastalık etmenini daha iyi tanımlayarak hastalığı kontrol etmek, patojen ise konukçuyu daha iyi enfekte etmek için çalışmaktadır.

Günümüze kadar karakterize edilen dayanıklılık gen (Tablo 2) sekansları birbirleriyle intra ve interspecific olarak karşılaştırıldığında *RPP13* dayanıklılık geninin yüksek seviyede amino asitlerinde allelik polimorfizm gösterdiği görülmektedir (Rose et al., 2004). Bir diğer *RPP1* genin nükleik asit sekansları incelendiğinde yüksek seviyede polimorfik olduğu ortaya çıkmıştır. Bu *RPP1* genin patojendeki *Avr* geni karşılığına bakıldığında, *ATR13* ve *ATR1* avirulens genlerinin patojende birbirlerine allelik polimorfizm gösterdiği bulunmuştur (Allen et al., 2004; Rehmany et al., 2005). Konukçu *R* ve patojenin *Avr* genlerinin birbirlerine paralel şekilde polimorfik olmaları hem konukçu dayanıklılık hem de patojen virulens genlerinin aynı baskı altında kaldığını göstermektedir.

Dayanıklılık genleri üzerinde yapılan çalışmalar dolaylı tanımlamanın nasıl olabileceğini açıkça ortaya koymuştur. *Arabidopsis* RPM1 ve RPS5 proteinleri patojenin *Avr* proteinlerinin hedef aldığı proteinleri devamlı izlemekte ve dolaylı bir şekilde *Avr* proteinleri tanımlanmaktadır (Mackey et al., 2002; Shao et al., 2003). Dolaylı olarak gerçekleşen R-*Avr* ilişkilerinde bağımsız olarak gelişen bitki *R* genleri aynı *Avr* genlerinden gelen virulens fonksiyonunu tanıyabilir. Örneğin *Arabidopsis* RPM1 proteini ile Soya fasulyesinin Rpg1 proteini bağımsız olarak bitkilerde gelişmesine rağmen her ikisi de *P. syringae* bakterisinin AvrB proteinini tanıyabilmektedir. (Ashfield et al., 2004). Bir başka olasılık ise patojenin *Avr* proteini konukçunun hedef proteinlerini bağlanabilmek için yapısında değişiklikler oluşturur. Bu patojendeki yapısal değişiklikler R proteinin hastalık etmenini tanımasına yol açmaktadır. Sonuç olarak konukçunun sahip olduğu hedef proteinler ve bu proteinlerle birlikte bulunan koruyucu (guard) proteinler konukçu *R* geni tarafından devamlı izlenmekte ve bu proteinlerdeki yapısal değişiklikler *R* genini aktive etmektedir (Birch et al., 2006).

### Tartışma ve yeni yaklaşımlar

Konukçu-patojen ilişkilerinin başlangıcında, konukçuya girmeye çalışan patojen efektör proteinler gönderir ve konukçunun sahip olduğu R proteinleri patojenin *Avr* proteinlerini tanımlar. Patojenin *Avr* genine karşılık bitkideki *R* geni savunma mekanizmasını çalıştırır. Patojenin efektör proteinleri bitkinin sahip olduğu R proteinleri tarafından direkt olarak tanımlanır (gen-için-gen teorisi) yada dolaylı olarak (Guard teorisi) tanımlanır. Bitkilerde dayanıklılık oluşur. Moleküler olarak *R* geni sistemlerinin anlaşılması tarımsal ürünlerde hastalıkların kontrolünü sağlayacaktır. Konukçu-patojen ilişkilerini düzenleyen R-*Avr* proteinlerinde patojen bu ilişkiyi kendi lehine çevirebilmek için *Avr* geni üzerinde mutasyonlar oluşturur. Bu nedenle aynı genotipik yapıya sahip monokültür tarımın yapıldığı alanlarda hastalık etmeni patojenin *Avr* genlerini mutasyona uğratarak virulent olması sonucunda tüm bitkiler hastalanarak salgınlar (epidemi) oluşur. Tarımsal üretimde R-*Avr* gen ilişkilerini gözeterak farklı *R* genleri taşıyan çeşitler yada farklı bitki popülasyonlarına ait değişik bitki türleri karışık (polikültür) olarak ekilmelidir. Kalıcı genetik dayanıklılık için bitkilerin sahip oldukları *R* genleri patojenin en virulent ırkları ile test edilmeli, konukçu-patojen ilişkilerini belirleyen R-*Avr* analizleri direkt ve dolaylı tanımlamalar göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Konukçunun *R* geni için genetik haritalama, sekans analizleri ve kodladıkları proteinlerin yapısal özellikleri açıklığa kavuşturulmalıdır.

Doğal sistem içerisinde patojenin *Avr* genlerini mutasyona uğratarak virulent hale gelmesi çok yaygın bir olaydır. Ancak bitkilerin mutasyonla değişen bu patojene karşı dayanıklı hale gelmesi yavaş ve daha zordur. Bu nedenle insanlar bitkileri dayanıklı hale getirebilmek için laboratuvarlarda *in vitro* mutasyonları, genlerini genom üzerindeki yer değiştirmesini sağlamak ve uygun genlerin/allellerin bitki dayanıklılık geni yapısına yerleştirilmesi için genetik mühendislik yapmaktadır. Özellikle aynı veya farklı yapıda bulunan gen kümeleri içerisindeki bitki dayanıklılık genlerinin yeniden dizaynı ile tarımsal öneme sahip olan ürünler hastalıklara dayanıklı hale getirilmektedir.

### Teşekkür

Bu derlemenin yazılması esnasında benimle bilgilerini paylaşan Doç. Dr. Shunyuan XIAO (Maryland University, USA) ya en derin teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu derleme yazımında bana yardımcı olan Yük. Lis. Öğrencisi Demet ÇELİK'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

### KAYNAKÇA

- [1] Anderson , PA, Lawrence, GJ, Morrish, BC, Ayliffe, MA, Finnegan EJ, and Ellis, JG (1997) Inactivation of the flax rust resistance gene M associated with loss of a repeated unit within the leucine-rich repeat coding region. *Plant Cell* 9:641-651
- [2] Ashfield T, Ong LE, Nobuta K, Schneider CM, Innes RW (2004) Convergent evolution of disease resistance gene specificity in two flowering plant families. *Plant Cell* 16:309-318
- [3] Ausubel FM (2005) Are innate immune signaling pathways in plants and animals conserved? *Nat Immunol* 6:973-979
- [4] Bai J, Pennill LA, Ning J, Lee SW, Ramalingam J, et al (2002) Diversity in nucleotide binding site-leucine-rich repeat genes in cereals. *Genome Res* 12:1871-1884
- [5] Baumgarten A, Cannon S, Spangler R, May G (2003) Genome-level evolution of resistance genes in *Arabidopsis thaliana*. *Genetics* 165:309-319
- [6] Belkhadir Y, Subramaniam R, Dangl JL (2004) Plant disease resistance protein signaling: NBSLRR proteins and their partners. *Curr Opin Plant Biol* 7:391-399
- [7] Bendahmane, A, Kanyuka, K, and Baulcombe, DC (1999) The Rx gene from potato controls separate virus resistance and cell death responses. *Plant Cell* 11:781-791
- [8] Bendahmane, A, Querci, M, Kanyuka, k, and Baulcombe, DC (2000) Agrobacterium transient expression system as a tool for the isolation of disease resistance genes: application to the Rx2 locus. *Plant J* 21:73-81
- [9] Bent AF, Kunkel BN, Dahlbeck D, Brown KL, Schmidt R, et al (1994) RPS2 of *Arabidopsis thaliana*: a leucine-rich repeat class of plant disease resistance genes. *Science* 265: 1856-1860
- [10] Birch PR, Rehmany AP, Pritchard L, Kamoun S, Beynon JL (2006) Trafficking arms: oomycete effectors enter host plant cells. *Trends Microbiol* 14:8-11
- [11] Botella MA, Parker JE, Frost LN, Bittner-Eddy PD, Beynon JL, et al (1998) Three genes of the *Arabidopsis* RPP1 complex resistance locus recognize distinct *Peronospora parasitica* avirulence determinants. *Plant Cell* 10:1847-1860

- [12] Brommonschenkel SH, Frary, A, Tanksley, SD (2000) The broad-spectrum tospovirus resistance gene Sw-5 of tomato is a homolog of the root-knot nematode resistance gene Mi. *Mol. Plant Microbe Interact.* 13:1130-1138
- [13] Bulgarelli D, Biselli C, Collins NC, Consonni G, Stanca AM, Lefert, PS, Vale, G (2010) The CC-NB-LRR-Type Rdg2a Resistance Gene Confers Immunity to the Seed-Borne Barley Leaf Stripe Pathogen in the Absence of Hypersensitive Cell Death. *PLoS ONE* 5(9): e12599.
- [14] Buschges R, Hollricher K, Panstruga R, Simons G, Wolter M, et al (1997) The barley Mlo gene: a novel control element of plant pathogen resistance. *Cell* 88:695-705
- [15] Cai, D, Kleine, M, Kifle, S, Harloff, HJ, Sandal, NN, Marcker, KA, Kelin-Lankhorst, RM, Salentijn, EMJ, Lange, W, Stiekema, WJ, Wyss, U, Grundle, FMW and Jung, C (1997). Positional cloning of a gene for nematode resistance in sugar beet. *Science* 275:832-834
- [16] Cannon SB, Zhu H, Baumgarten AM, Spangler R, May G, et al (2002) Diversity, distribution, and ancient taxonomic relationships within the TIR and non-TIR NBS-LRR resistance gene subfamilies. *J Mol Evol* 54:548-562
- [17] Chisholm ST, Coaker G, Day B, Staskawicz BJ (2006) Host-microbe interactions: shaping the evolution of the plant immune response. *Cell* 124:803-814
- [18] Chu Z, Yuan M, Yao J, Ge X, Yuan B, et al (2006) Promoter mutations of an essential gene for pollen development result in disease resistance in rice. *Genes Dev* 20:1250-1255
- [19] Collins, N, Drake, J, Ayliffe, M, Sun Q, Ellis, J, Hubert, S and Pryor, T (1999) Molecular characterization of the maize Rp1-D rust resistance haplotype and its mutants. *Plant Cell* 27:1365-1376
- [20] Cooley, MB, Pathirana, S, Wu, HJ, Kachroo, P, Klessing, DF (2000) Members of the Arabidopsis HRT/RPP8 family of resistance confer resistance to both viral and oomycete pathogen. *Plant Cell* 12:663-676
- [21] Dangl JL, Jones JD (2001) Plant pathogens and integrated defence responses to infection. *Nature* 411:826-833
- [22] Deslandes L, Olivier J, Peeters N, Feng DX, Khounloham M, et al (2003) Physical interaction between RRS1-R, a protein conferring resistance to bacterial wilt, and PopP2, a type III effector targeted to the plant nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:8024-8029
- [23] Deslandes L, Olivier J, Theulieres F, Hirsch J, Feng DX, et al (2002) Resistance to *Ralstonia solanacearum* in Arabidopsis thaliana is conferred by the recessive RRS1-R gene, a member of a novel family of resistance genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:2404-2409
- [24] Dixon, MS, Hatzixanthis, K, Jones, DA, Harrison, K and Jones, JDG (1998) The tomato Cf-5 disease gene and six homologs show pronounced allelic variation in leucine-rich repeat copy number. *Plant Cell* 10:1915-1925
- [25] Dixon, MS, Jones, DA, Keddie, JS, Thomas, CM, Harrison, K and Jones, JDG (1996). The tomato Cf-2 disease resistance locus comprises two functional genes encoding leucine-rich-repeat proteins. *Plant Cell* 8:451-459
- [26] Durrant WE, Dong X (2004) Systemic acquired resistance. *Annu Rev Phytopathol* 42:185-209
- [27] Ellis J, Catanzariti AM, Dodds P (2006) The problem of how fungal and oomycete avirulence proteins enter plant cells. *Trends Plant Sci* 11:61-63
- [28] Ellis J, Dodds P, Pryor T (2000) Structure, function and evolution of plant disease resistance genes. *Curr Opin Plant Biol* 3:278-284
- [29] Floor, H. H. Current status of the gene-for-gene concept. *Annual Reviews of Phytopathology* 9:275-296
- [30] Gassmann, W, Hinsch, ME and Staskawicz, BJ (1999) The Arabidopsis RPS4 bacterial-resistance gene is a member of the TIR-NBS-LRR family of disease-resistance genes. *Plant J* 20:265-277
- [31] Grant MR, Godiard L, Straube E, Ashfield T, Lewald J, et al (1995) Structure of the Arabidopsis RPM1 gene enabling dual specificity disease resistance. *Science* 269:843-846
- [32] Grant, MR, Godiard, L, Straube E, Ashfield T, Lewald J, Sattler, A, Innes, RW, and Dangl, JL (1995). Structure of the Arabidopsis RPM1 gene enabling dual specificity disease resistance. *Science* 269:843-846
- [33] Gu K, Yang B, Tian D, Wu L, Wang D, et al (2005) R gene expression induced by a type-III effector triggers disease resistance in rice. *Nature* 435:1122-1125
- [34] Hammond-Kosack KE, Jones JD (1997) Plant disease resistance genes. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 48:575-607
- [35] Holub EB (2001) The arms race is ancient history in Arabidopsis, the wildflower. *Nat Rev Genet* 2:516-527
- [36] Inohara N, Nunez G (2003) NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 3:371-382
- [37] Johal GS, Briggs SP (1992) Reductase activity encoded by the HM1 disease resistance gene in maize. *Science* 258:985-987
- [38] Jones DA, Thomas CM, Hammond-Kosack KE, Balint-Kurti PJ, Jones JD (1994) Isolation of the tomato Cf-9 gene for resistance to *Cladosporium fulvum* by transposon tagging. *Science* 266:789-793
- [39] Kuang H, Woo SS, Meyers BC, Nevo E, Michelmore RW (2004) Multiple genetic processes result in heterogeneous rates of evolution within the major cluster disease resistance genes in lettuce. *Plant Cell* 16:2870-2894
- [40] Lagudah, ES, Moullet, O and Appels, R (1997) Map-based cloning of a gene sequence encoding a nucleotide-binding domain and a leucine-rich regions at the Cre3 nematode resistance locus of wheat. *Genome* 40:659-665
- [41] Lanfermeijer, FC, Dijkhuis, J, Sturre, MJG, Haan, P, Hille, J (2003) Cloning and characterization of the durable Tomato mosaic virus resistance gene Tm-2<sup>2</sup> from *Lycopersicon esculentum*. *Plant Mol Biol.* 52:1039-1051
- [42] Lawrence GJ, Finnegan EJ, Ayliffe MA, Ellis JG (1995) The L6 gene for flax rust resistance is related to the Arabidopsis bacterial resistance gene RPS2 and the tobacco viral resistance gene N. *Plant Cell* 7:1195-1206
- [43] Leipe DD, Koonin EV, Aravind L (2004) STAND, a class of P-loop NTPases including animal and plant regulators of programmed cell death: multiple, complex domain architectures, unusual phyletic patterns, and evolution by horizontal gene transfer. *J Mol Biol* 343:1-28
- [44] Leister RT, Dahlbeck D, Day B, Li Y, Chesnokova O, et al (2005) Molecular genetic evidence for the role of SGT1 in the intramolecular complementation of Bs2 protein activity in *Nicotiana benthamiana*. *Plant Cell* 17:1268-1278

- [45] Mackey D, Holt BF 3rd, Wiig A, Dangl JL (2002) RIN4 interacts with *Pseudomonas syringae* type III effector molecules and is required for RPM1-mediated resistance in *Arabidopsis*. *Cell* 108:743–754
- [46] Martin GB, Brommonschenkel SH, Chunwongse J, Frary A, Ganai MW, et al (1993) Map-based cloning of a protein kinase gene conferring disease resistance in tomato. *Science* 262:1432–1436
- [47] McDowell JM, Dhandaydham M, Long TA, Aarts MG, Goff S, et al (1998) Intragenic recombination and diversifying selection contribute to the evolution of downy mildew resistance at the RPP8 locus of *Arabidopsis*. *Plant Cell* 10:1861–1874
- [48] McHale L, Tan X, Koehl P, Michelmore RW (2006) Plant NBS-LRR proteins: adaptable guards. *Genome Biol* 7:212
- [49] Meyers BC, Dickerman AW, Michelmore RW, Sivaramakrishnan S, Sobral BW, et al (1999) Plant disease resistance genes encode members of an ancient and diverse protein family within the nucleotide-binding superfamily. *Plant J* 20:317–332
- [50] Meyers BC, Dickerman AW, Michelmore RW, Sivaramakrishnan S, Sobral BW, et al (1999) Plant disease resistance genes encode members of an ancient and diverse protein family within the nucleotide-binding superfamily. *Plant J* 20:317–332
- [51] Meyers BC, Kaushik S, Nandety RS (2005) Evolving disease resistance genes. *Curr Opin Plant Biol* 8:129–134
- [52] Meyers BC, Kozik A, Griego A, Kuang H, Michelmore RW (2003) Genome-wide analysis of NBS-LRR-encoding genes in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 15:809–834
- [53] Meyers BC, Morgante M, Michelmore RW (2002) TIR-X and TIR-NBS proteins: two new families related to disease resistance TIR-NBS-LRR proteins encoded in *Arabidopsis* and other plant genomes. *Plant J* 32:77–92
- [54] Michelmore RW, Meyers BC (1998) Clusters of resistance genes in plants evolve by divergent selection and a birth-and-death process. *Genome Res* 8:1113–1130
- [55] Milligan, SB, Bodeau, J, Yaghoobi, J, Kaloshian I, Zabel, P and Williamson, VM (1998) The root knot nematode resistance gene Mi from tomato is a member of the leucine zipper, nucleotide binding, leucine-rich repeats family of plant genes. *Plant Cell* 10:1307-1319
- [56] Mindrinos m, Katagiri, F, Yu, GL, and Ausubel, FM (1994) The *A. thaliana* disease resistance gene RPS2 encodes a proteins containing a nucleotide-binding site and leucine-rich repeats *Cell* 78:1089-1099.
- [57] Moffett P, Farnham G, Peart J, Baulcombe DC (2002) Interaction between domains of a plant NBS-LRR protein in disease resistance-related cell death. *EMBO J* 21:4511–4519
- [58] Mudgett MB (2005) New insights to the function of phytopathogenic bacterial type III effectors in plants. *Annu Rev Plant Biol* 56:509–531
- [59] Nurnberger T, Brunner F, Kemmerling B, Piater L (2004) Innate immunity in plants and animals: striking similarities and obvious differences. *Immunol Rev* 198:249–266
- [60] Ori, N, Eshed, Y, Paran, I, Presting, G, Aviv, D, Tanksley, S, Zamir, D and Fluhr, R (1997) The I2C family from the wilt disease resistance locus I2 belongs to the nucleotide binding, leucine-rich repeats superfamily of plant resistance genes. *Plant Cell* 9:521-532
- [61] Parker, JE, Coleman, MJ, Szabo, V, Frost, LN, Schmidt R, Van Der Biezen EA, Moores, T, Dean, C, Daniels, MJ and Jones, JDG (1997). The *Arabidopsis* downy mildew resistance gene Rpp5 shares similarity to the Toll and Interleukin-1 receptors with N and L6. *Plant Cell* 9:879-894
- [62] Parniske M, Hammond-Kosack KE, Golstein C, Thomas CM, Jones DA, et al (1997) Novel disease resistance specificities result from sequence exchange between tandemly repeated genes at the Cf-4/9 locus of tomato. *Cell* 91:821–832
- [63] Rairdan GJ, Moffett P (2006) Distinct domains in the ARC region of the potato resistance protein Rx mediate LRR binding and inhibition of activation. *Plant Cell* 18:2082–2093
- [64] Rehmany AP, Gordon A, Rose LE, Allen RL, Armstrong MR, et al (2005) Differential recognition of highly divergent downy mildew avirulence gene alleles by RPP1 resistance genes from two *Arabidopsis* lines. *Plant Cell* 17:1839–1850
- [65] Rooney HC, Van't Klooster JW, van der Hoorn RA, Joosten MH, Jones JD, et al (2005) Cladosporium Avr2 inhibits tomato Rcr3 protease required for Cf-2-dependent disease resistance. *Science* 308:1783–1786
- [66] Rose LE, Bittner-Eddy PD, Langley CH, Holub EB, Michelmore RW, et al (2004) The maintenance of extreme amino acid diversity at the disease resistance gene, RPP13, in *Arabidopsis thaliana*. *Genetics* 166:1517–1527
- [67] Salmeron JM, Oldroyd GE, Rommens CM, Scofield SR, Kim HS, et al (1996) Tomato Prf is a member of the leucine-rich repeat class of plant disease resistance genes and lies embedded within the Pto kinase gene cluster. *Cell* 86:123–133
- [68] Shao F, Golstein C, Ade J, Stoutemyer M, Dixon JE, et al (2003) Cleavage of *Arabidopsis* PBS1 by a bacterial type III effector. *Science* 301:1230–1233
- [69] Simons, g, Groenendijk, J, Wijbrandi,J, Reijans,M, Groenen, J, Diergaarde,P, Van der Lee,T, Beeker, M, Onstenk, j, De both, M, Haring, M, Mes, J, Cornelisse, B, Zabeau, M and Vos, P (1998) Dissection of the fusarium I2 gene cluster in tomato reveals six homologs and one active gene copy. *Plant Cell* 10:1055-1068
- [70] Song WY, Wang GL, Chen LL, Kim HS, Pi LY, et al (1995) A receptor kinase-like protein encoded by the rice disease resistance gene, Xa21. *Science* 270:1804–1806
- [71] Staskawicz BJ, Mudgett MB, Dangl JL, Galan JE (2001) Common and contrasting themes of plant and animal diseases. *Science* 292:2285–2289
- [72] Stiekema, WJ, Van der Vossen, EAG, Sandbrink, H, Peters, S, Rouppe van Der Voort, J, Kanyuka, K, Bendahmane, A, bakker, J and Klein-Lankhorst, RM (1999) Two paralogous genes of the Gpa2 resistance locus confer both virus and nematode resistance to potato. 9th International Congress on Molecular Plant –Microbe Interactions, Amsterdam. In: De Wit PJGM, Bisseling, T and Stiekema WJ (eds) *Biology of Plant-Microbe Interactions*, Vol 2 pp 428-432
- [73] Sun X, Cao Y, Yang Z, Xu C, Li X, et al (2004) Xa26, a gene conferring resistance to *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* in rice, encodes an LRR receptor kinase-like protein. *Plant J* 37:517–527



- [74] Swiderski MR, Innes RW (2001) The Arabidopsis PBS1 resistance gene encodes a member of a novel protein kinase subfamily. *Plant J* 26:101–112
- [75] Tai, TH, Dahlbeck, D, Clark, Et, Gajiwala, P, Pasion, R, Whalen, MC, Stall, RE and Staskawicz, BJ (1999) Expression of the Bs2 pepper gene confers resistance to bacterial spot disease in tomato. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:14153-14158
- [76] Takahashi, H, Suzuki, M, Natsuaki, K, Shigyo, T, Hino, K (2001). Mapping the virus and host genes involved in resistance response in cucumber mosaic virus infected *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.* 42:340347
- [77] Takeda K, Akira S (2004) Microbial recognition by Toll-like receptors. *J Dermatol Sci* 34:73–82
- [78] Takken FL, Albrecht M, Tameling WI (2006) Resistance proteins: molecular switches of plant defence. *Curr Opin Plant Biol* 9:383–390
- [79] Takken, FLW, Schipper, D, Nijkamp, HJJ and Hille, J (1998) Identification and Ds-tagged isolation of a new gene at the Cf-4 locus of tomato involved in disease resistance to *Cladosporium fulvum* race 5. *Plant J.* 14:401-411
- [80] Thomas, CM, Jones, DA, Parniske, M, Harrison, K, Balint-Kurt, PJ Hatzixanthis, K and Jones, JDG (1997) Characterization of the tomato Cf-4 gene for resistance to *Cladosporium fulvum* identifies sequences that determine recognitional specificity in Cf-4 and Cf-9. *Plant Cell* 9:2209-2224
- [81] Tor M, Brown D, Cooper A, Woods-Tor A, Sjolander K, et al (2004) Arabidopsis downy mildew resistance gene RPP27 encodes a receptor-like protein similar to CLAVATA2 and tomato Cf-9. *Plant Physiol* 135:1100–1112
- [82] Valent B (1999) Molecular characterization of resistance gene/avirulence gene interactions in the rice blast system. 9th International Congress on Molecular Plant-Microbe Interactions, Amsterdam
- [83] Van der Biezen EA, Jones JD (1998) The NB-ARC domain: a novel signalling motif shared by plant resistance gene products and regulators of cell death in animals. *Curr Biol* 8:226–227
- [84] Van der Hooft RA, Roth R, De Wit PJ (2001) Identification of distinct specificity determinants in resistance protein Cf-4 allows construction of a Cf-9 mutant that confers recognition of avirulence protein Avr4. *Plant Cell* 13:273–285
- [85] Wang, GL, Ruan, DL, Song, WY, Sideris, S, Chen, LL, Pi, LY, Zhang, SP, Zhang, S, Fauquet, C, Gaut, BS, Whalen, MC and Ronald, PC (1998) Xa21D encodes a receptor-like molecule with a leucine-rich repeat domain that determines race-specific recognition and is subject to adaptive evolution. *Plant Cell* 10:765-779
- [85] Warren RF, Merritt PM, Holub E, Innes RW (1999) Identification of three putative signal transduction genes involved in R gene-specified disease resistance in *Arabidopsis*. *Genetics* 152:401–412
- [86] Whitham S, Dinesh-Kumar SP, Choi D, Hehl R, Corr C, et al (1994) The product of the tobacco mosaic virus resistance gene N: similarity to toll and the interleukin-1 receptor. *Cell* 78:1101–1115
- [87] Xiao S (2006) Current perspectives on molecular mechanisms of plant disease resistance. In: Teixeira da Silva JA (ed) *Floriculture, ornamental and plant biotechnology: advances and topical issues*, vol 3. Global Science Books, London, pp 317–333
- [88] Xiao S, Ellwood S, Calis O, Patrick E, Li T, et al (2001) Broad-spectrum mildew resistance in *Arabidopsis thaliana* mediated by RPW8. *Science* 291:118–120
- [89] Yahiaoui N, Brunner S, Keller B (2006) Rapid generation of new powdery mildew resistance genes after wheat domestication. *Plant J* 47:85–98
- [100] Yamasaki, K., Kigawa, T., Inoue, M., Tateno, M., Yamasaki, T., Yabuki, T., Aoki, M., Seki, E., Matsuda, T., Tomo, Y., Hayami, N., Terada, T., Shirouzu, M., Tanaka, A., Seki, M., Shinozaki, K. and Yokoyama, S. (2005) Solution Structure of an Arabidopsis WRKY DNA Binding Domain. *The Plant Cell* 17:944-956
- [101] Yoshimura, S, Yamanouchi, U, Katayose, Y, Toki, S, Wang, ZX, Kono, I, Kurata, N, Yano, M, Iwata, N and Sasaki, T (1998) Expression of Xa1, a bacterial blight-resistance gene in rice, is induced by bacterial inoculation. *Proc. Natl. Acad Sci Usa* 95:1663-1668
- [102] Young ND (2000) The genetic architecture of resistance. *Curr Opin Plant Biol* 3:285–290
- [103] Zhou T, Wang Y, Chen JQ, Araki H, Jing Z, et al (2004) Genome-wide identification of NBS genes in japonica rice reveals significant expansion of divergent non-TIR NBS-LRR genes. *Mol Genet Genomics* 271:402–415