



DERLEME

BİTKİ İMMÜN RESEPTÖRLERİ

Berna BAŞ*

Biyoloji Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep, Türkiye

ÖZET

Bütün canlı organizmalar hücresel düzeyde, farklı kategorilerdeki hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile bir bilgiyi algılar ve yönlendirirler. Hayvanlarda bulunan adaptif immün mekanizma bitkilerde bulunmamaktadır. Doğal immün (innate immune) sisteme sahip olan bitkiler yabancı molekülleri hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile fark ederler. Bitki hücre-yüzey reseptörleri olan PRR'ler, reseptör benzeri kinazlar (RLK) ve reseptör benzeri proteinlerden (RLP) ibarettir. Hücre, doku ve organların gelişimi için önemli olan RLK'lar (ve RLP) bitki immün sisteminin ilk savunma hattını oluşturmaktadır ve aynı zamanda bitkilerin simbiyotik etkileşim kurmalarına da olanak sağlamaktadır. Bitki hücre yüzey reseptörlerinin yapı ve fonksiyon ilişkilerinin çeşitli örneklerle ele alındığı bu derleme makale, çevresel zararlı bir uyarıcının bitki hücre-membran yüzeyindeki reseptörler aracılığı ile hücre dışından hücre içine nasıl transfer edildiğinin kolaylıkla anlaşılmasını sağlamaktadır. Böylece bitki immün mekanizmalarının temel özellikleri de en son yapılan çalışmalarla da detaylandırılmıştır.

Anahtar Kelimeler; Reseptör, Bitki immün, Hastalık dayanıklılığı, Sinyal iletimi

PLANT IMMUNE RECEPTORS

ABSTRACT

All living beings perceive and conduct any information by cell surface receptors in distinct categories at cellular level. Adaptive immunity mechanisms found in animals are not found in plants. Plants with innate immunity sense non-self molecules by cell surface receptors. PRRs, plant cell-surface receptors, comprise of receptor-like kinases (RLKs) and receptor-like proteins (RLPs). RLKs (and RLPs) that is important for the development of cells, tissues and organs constitute the first line of defense of the plant immune system but also allows plants to establish symbiotic interaction. This brief review to introduce the assorted illustrating within structure-function relationships of receptors, provides our understanding with ease how an environmentally harmful stimulant is transferred from the extracellular space into the cell via plant membrane-surface receptors. In this way fundamentals of plant immune mechanisms are detailed with recent findings.

Keywords: Receptor, Plant immune, Disease resistance, Signal transduction

1. GİRİŞ

Sessil organizmalar olan bitkiler, patojen ve pest saldırılarına karşı direnecek şekilde kimyasal özelliklere sahip olan moleküller geliştirmişlerdir. Memeli immün sisteminin sahip olduğu özelleşmiş immün hücreleri bulunmayan bitki immün sistemi, patojen saldırısı sırasında patojenden gelecek olan yabancı molekülleri tanıyabilen hücre membranı yüzey reseptörleri ile harekete geçebilmektedir [1].

Bitki ve patojen arasındaki etkileşim, her iki organizmanın karşılıklı birbirlerini tanınması ile gelişir. Yani bitkilerin doğal immün sistemlerinin aktiflenmesi için etkileşime girdiği veya gireceği patojene ait olan ama kendisine yabancı molekülleri algılaması gerekir, aynı tarzla patojen de saldıracağı bitkinin immün sistemini zayıflatmak ya da bloke etmek için bitkiye ait özel hedefleri tanınması gerekir. Bitki immünitesi, özellikleri çok iyi bilinen iki temel yoldan gelişir. Bunlar PTI (PTI; PAMP-Triggered

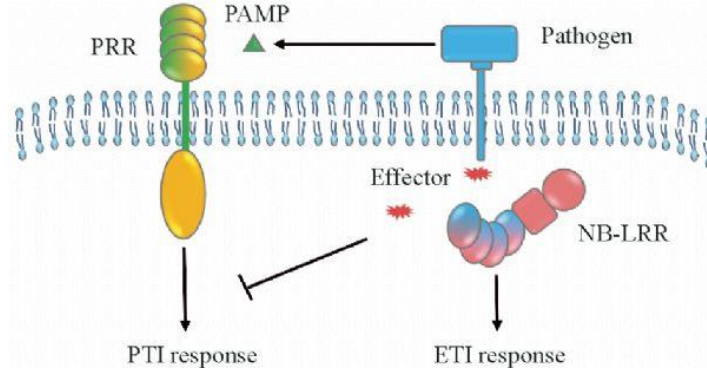
Immunity yani Patojenle İlgili Moleküler Örneklerle Tetiklenen İmmünite) ve ETI (ETI; Effector-Triggered Immunity yani Efektörle Tetiklenen İmmünite) olarak adlandırılan immün sistemlerdir [2, 3].

PTI sisteminin elisitörleri olan PAMP/MAMP molekülleri genellikle evrimsel olarak korunmuş olup patojen için hayati öneme sahiptirler [4] ve bitkilerin ekstraselüler (hücreler arası veya hücre dışı) membran yüzey reseptörleri olan PRR'ler (PRR; Pattern Recognition Receptor yani Örnek Tanıma Reseptörü) ile algılanırlar [5, 6]. Mikrobiyel PAMP/MAMP/DAMP (Pathogen/Microbial/Damaged-Associated Molecular Patterns; Patojen/Mikrobiyel/Zarar ile İlgili Moleküler Örnekler) ligandlarıyla bitki PRR'leri aktif hale geldikten hemen sonra intraselüler (hücre içi) sinyaller harekete geçirilmekte, böylece bitki transkripsiyonu yeniden programlanmakta, karmaşık biyosentez olayları gelişmekte ve sonuç olarak mikroorganizmaların konukçuyu kolonize etmeleri sınırlanmaktadır [7].

ETI sisteminin efektör molekülleri ise çok çeşitli olup ekstraselüler patojenlerin sekresyon sistemleri aracılığı ile bitkilerin direkt olarak sitoplazmasına verilirler ve bitkilerin hücre içi sitoplazmik reseptörleri tarafından direkt ya da indirekt olarak algılanırlar [6]. Bu hücre içi bitki reseptörleri ise bitki R-gen (R; Resistance(dayanıklılık, direnç)) ailesinin üyeleridirler [2, 8, 9]. Bitki hücre içi (veya sitoplazmik) reseptörleri, klasik olarak dayanıklılık R-gen proteinleri veya R gen ürünleri olarak isimlendirilmekte ve viral, bakteriyel fungal, oomycetes vs patojenlerine karşı bitkiye dayanıklılık sağlamaktadır [10].

Bitki patojen elisitörlerinden PAMP/MAMP grubunda yer alan yaygın örneklerden bazıları; funguslardan kitin, ksilanaz ve ergosterol, oomyceteslerden transglutaminaz (Pep-13), bakterilerden lipopolisakarit (LPS), flagellin (flg22), soğuk şok proteini (CSP), elongasyon faktör-Tu (EF-Tu) olup bunlar en çok çalışılan ligand örnekleridir [11, 12]. En iyi bilinen reseptör-ligand ilişkisi ise; tipik LRR-RLKs örneklerinden *Arabidopsis*'te FLS2 (Flagellin Sensing 2) ve EFR (Elongation Factor-Tu (Ef-Tu) Receptor) reseptörlerinin kendi ligandları ile fiziki etkileşimleri en iyi çalışılan modellerden birisidir [13-15].

Hücre yüzeyinde bulunan membran reseptörleri apoplastik elisitörleri tayin ederken, hücre içi sitoplazmik reseptörler olan NLRs'ler ise konukçu hücre içine direkt olarak verilen efektörleri tayin etmektedirler [17-19] (NLRs=Nucleotide-Binding Leucine-Rich Repeats; veya NB-LRR=Nucleotide Binding-Leucine Rich Repeats; Nükleotit Bağlayan-Lösünce Zengin Tekrarlı Bölgeler ⇒NLRs protein yapılı reseptörlerdir ve bu proteinlerin alt birimleri stabil olup birçok protein domain alanlarına sahiptirler, değişken bir N-terminal uç bölge, asıl nükleotit bağlayan (NB) domain bölge ve LRR yapısını oluşturan C-terminal uç bölgeden oluşur [16]). PAMP/MAMP molekülleri ve efektörlerin bitki reseptörleri ile etkileşimleri özetle şekil 1'de şematize edilmiştir. Konu ile ilgili spesifik bir Türkçe makale çalışması bulunmamaktadır. Bu kısa derleme çalışmada, patojenin salgı sistemleri aracılığı ile doğrudan sitoplazmaya verilen efektör-bitki sitoplazmik reseptör (R-gen aracılığı) ile tanıma olaylarından ziyade, bitkilerin kendileri için yabancı olan ekstraselüler ve apoplastik molekülleri tanıyan, hücrelerin sitoplazma membran yüzeyinde bulunan reseptörlere odaklanılmıştır. Hücre membran-bağlı PRR'lerin moleküler yapılarını ve fizyolojilerini daha yakından tanımak amacıyla ele alınan bu derlemede, bitki-patojen etkileşimlerinin daha anlaşılır olmasına olanak sağlanmıştır.



Şekil 1. Bitki Yüzey Reseptör Modeli [20]; patojenlere ait moleküler örnekler (PAMP/MAMP) ve bitki reseptörlerinin etkileşimleri. Bitki immünesinde, bitkilerin biyotik bir faktöre tepkisi başlıca iki stratejik yoldan gelişir. Bunlar PTI ile tetiklenen immünite ve ETI ile tetiklenen immünitedir. PRRs’ler bitki membran yüzeyinde yer alan protein yapılı reseptörlerdir ve PAMPs moleküllerini algırlar, bunun üzerine PTI immünite aktif hale geçer. PTI ile gelişen biyokimyasal olaylara meydan okuyan patojenler ise bitki hücrelerinin içine (sitoplazmasına) efektörlerini salgırlar. Bitkinin sitoplazmik NB-LRR protein reseptörleri ile bakteriler gibi patojenlere ait salgı sistemiyle sitoplazmaya enjekte edilen efektörler ile etkileşime girer, hemen ardından ETI immünite ile ilgili olaylar dizisi harekete geçer.

2. PRR’LERİN SINIFLANDIRILMASI

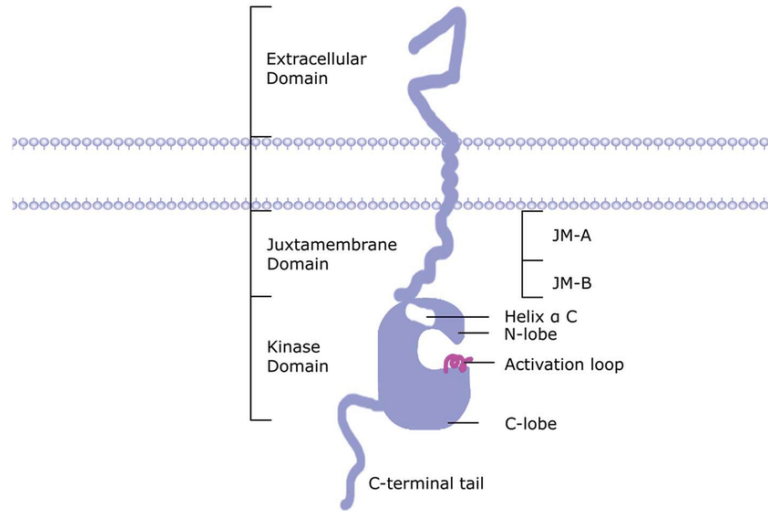
Bitkiler hem gelişmelerini ilgilendiren olaylara hem de çevresel uyarılara tepki olarak sinyal yolak olaylarını harekete geçirmek amacıyla çok çeşitli reseptörler kullanır. Bitki immün reseptörlerinin alt sınıflarına göre ayırımı araştırmacılara göre değişmekle beraber ligand spesifitesine, fonksiyonlarına, buldukları yerlere ve evrimsel ilişkilerine göre çeşitli özellikleri dikkate alınmaktadır. Örneğin görevlerine göre; sinyal PRR’leri ve endositik PRR’ler olarak ayrılabilirler. Buldukları yerlere göre; membrana bağlı reseptörler ve sitoplazmada bulunan reseptörler şeklinde sınıflandırılmaları yapılabilmektedir. Bitkiler için genel eğilim, buldukları yerlere göre gruplandırılma şekli daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla bitki PRR’leri sinyal reseptörleri olup; membrana bağlı reseptörler ve sitoplazmada bulunan reseptörler olmak üzere iki ana sınıfta ele alınmaktadır [21].

2.1. PRR Alt Sınıfları

Canlı organizmaların önemli ortak özelliklerinden birisi de hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile sinyallere tepki vermeleridir. Bitkiler çeşitli sinyal ve çevresel uyarıcıları farklı çeşitteki hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile algırlar. Bitki hücre duvarını aşan patojenler, çok az miktarlarda (nM düzeyinde) olan ligandlara karşı afiniteye sahip olan inter ve/veya intraselüler reseptörler [22] aracılığı ile sürekli gözlem altındadır. Histidin kinazlar bitki hücre yüzey reseptörleri olup, etilen [23] ve sitokinin [24] gibi hormonlara tepki uyandıran araçlardır. Benzer şekilde hayvansal organizmalarda bulunan GFR (Growth Factor Receptor) tirozin kinazlar ile bitki membran kinazlar benzerlik göstermektedir [25]. Bu tarz sitoplazma membranına yerleşik bulunan kinazlara “reseptör-benzeri kinazlar” (RLKs) denir [26].

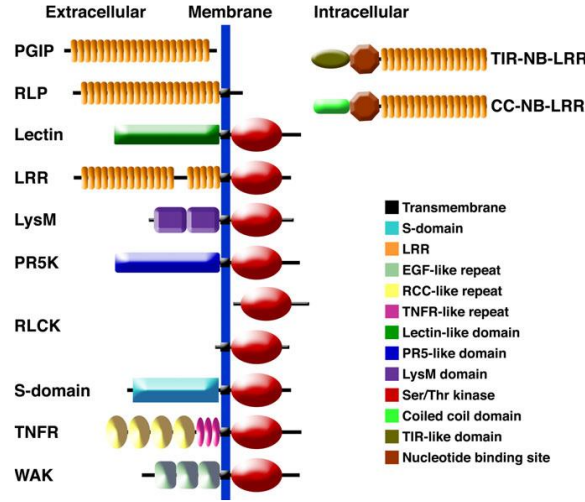
Hücre membran reseptörleri, reseptör benzeri kinazlardan (RLKs=Receptor Like Kinases; Reseptör Benzeri Kinazlar) meydana gelmektedir [27]. Bitki reseptör benzeri kinazlar (RLKs) ise; reseptör kinazlar (RKs=Receptor Kinases), reseptör benzeri proteinler (RLPs=Receptor Like Proteins) ve reseptör olmayan protein kinazların (veya sitoplazmik kinaz) (diğer adı RLCK=Receptor Like Cytoplasmik Kinases⇒Reseptör Benzeri Sitoplazmik Kinazlar) hepsini kapsamakta olup bu grubun üyeleri ortak isimle “reseptör benzeri kinaz (RLK) ailesi” olarak ifade edilmektedir [26]. Bundan dolayı sadece hayvan hücrelerinde bulunan reseptör tirozin kinazlar ve reseptör olmayan tirozin kinazlara da benzetilmektedir [28]. Üç ana kısımdan meydana gelen RK’lar 1)ligand-bağlayan ektodomain bölgesi yani hücre membranının dış ortama bakan yüzeyinde ve yabancı molekül ile

etkileşime girecek olan alan bölgesi, 2)single-pass transmembran domaini yani membrana yerleşik olan proteinin bir tek alfa heliks segmentinin membran içinde yer aldığı domain alanı olup hücre dışının hücre içi ile etkileşim kurmasını sağlayan bölge ve 3)hücreler içi kinaz domain alanını içermektedir. RK'lar, ana reseptör veya koreseptör veya düzenleyici protein olarak görev yapabilirler [29]. Ektodomain ve kinaz domain alanları birbirleriyle transmembran bölge aracılığı ile bağlantılıdır (Şekil 2), oysa RLPs'ler ise hücre içi kinaz domain alanlarına sahip değildir, veya kısa bir sitoplazmik domain bölgesine sahiptir [1, 7], ancak kinaz aktivitesi olmadığı için direkt sinyal verme özellikleri yoktur, bu nedenle koreseptör olarak çalışırlar [29-31]. RLPs'ler bir immün ligand reseptörü ile bağlantıya geçtikten sonra başka bir protein (RLK sınıfından) yardımıyla homo-yada hetero- dimerizasyonla fosforile olursa bu yardımcı proteinlerde kinaz özelliklerine bakılmaksızın koreseptör olarak ele alınabilmektedir [1, 7]. Örn., BAK1 bir koreseptör olarak rapor edilse de kinaz aktivitesine sahip olması paradoksal bir durumdur. Reseptör olmayan protein kinazlar hücre sitoplazmasında bulunur ve reseptör benzeri sitoplazmik kinazlar (RLCK; **R**eceptor **L**ike **C**ytoplasmic **K**inases) olarak da ifade edilmektedir [26]. RLK ailesinin üyelerinin ekstraselüler domain alanlarının sekans analizleri ve yapısal organizasyonları büyük değişkenlik göstermektedir. RK ailesinin proteinleri genel olarak yabancı moleküllerin algılanması, hastalık dayanıklılığı, organizmanın gelişmesiyle ilgili düzenlenme, hormonların algılanması gibi çeşitli olaylarda görev almaktadırlar [26].



Şekil 2. Bitki membran-bağlı reseptörlerin yapısal organizasyon şeması [32]. Reseptör üç ana kısımdan meydana gelmiştir, bunlar 1)membranın dış ortama bakan kısmı ekstraselüler domain alanı, 2)membran içine yerleşik olan ve hücre dışı ile hücre içi domain alanlarının bağlantısını sağlayan domain bölgesi, 3)sitoplazmaya bakan hücre-içi domain bölgesi.

Reseptör benzeri sitoplazmik kinazlar (RLCK)'ın biyolojik görevleri ile ilgili çalışmalar yeterli düzeyde olmasa da, RLKs, RLPs ve RLCKs'ların birbirine benzer sinyal yollarında uyum içinde fonksiyon yaptıkları bildirilmiştir [33]. RLCK reseptörleri diğer RLK reseptörlerinden yapısal olarak farklıdır, RLK moleküllerinden farklı olarak RLCK'lar kinaz domain alanına sahip olup ektodomain alanı ile transmembran alanına sahip değildir, ancak bazılarının transmembran domain bölgeleri bulunmaktadır [26]. RLPs'ler ise RLKs'lara benzemekle beraber sitoplazmik kinaz domain alanları bulunmamaktadır [1]. Bitki membran-bağlı PRR'lerde ektodomain alan organizasyonlarına göre çeşitli gruplara ayrılmakta olup kategorize edilme şeması örnek olarak şekil 3'de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi RLK reseptör ailesinin üyelerinin fiziki yapıları birbirlerinden farklı olup çok sayıda çeşitli moleküler örneklere sahiptirler.



Şekil 3. Bitki membran-bağlı reseptörlerin yapısal şeması [10]. Bitki hücrelerinin ekstraselüler alanında yer alan reseptörlerin ektodomain alanları PGIP, RLP ve RLK-tip (ekstraselüler domain alanlarına göre sınıflandırılır) reseptörlerdir ve MAMPs, PAMPs, virülenslik faktörleri, salgı proteinleri, peptit parçaları gibi mikrobiyel sinyalleri direkt veya indirekt tayin edebilmektedirler. Reseptör-Ligand etkileşiminden hemen sonra, reseptörlerde heterodimerizasyon, fosforilasyon, konformasyonel değişimler meydana gelir ve mesaj hücre içine iletmek üzere RLCKs gibi düzenleyici moleküller ile etkileşim teşvik edilir.

2.2. RLK'ların Yapısal Özellikleri ve Aktif Hale Geçmesi

RLP grubundaki reseptörler, daha önceleri RLK grubunda yer alan reseptörlerden farklı olarak kategorize ediliyordu ancak Shiu ve Bleecker'in 2001'den [26, 34] sonra yaptığı çalışmalarda RLK, RLP ve RLCK'ların hepsi reseptör benzeri kinazlar olarak değerlendirilmektedir [26, 34-36]. RLK ailesinin üyeleri genelde 3 belirgin özelliklerine göre kendi içinde alt gruplara ayrılmaktadırlar, bunlar ekstraselüler domain alan yapıları, kinaz domain bölgelerinin filogenetik ilişkileri ve intron bölgelerine göre aralarındaki bağlantılar ile ilişkilendirilmektedir [35, 36].

Ektodomain bölgeleri ve sekans analizleri büyük değişkenlik gösteren RLK'ların ekstraselüler ektodomain alanlarının 15 farklı sınıfı bulunmaktadır [37]. Bu sınıflar içinde en büyük ve genel karşılaşılan gruplar sırayla LRR domain bölgeye sahip protein yapılı reseptörler olup protein ligandları tanımaktadır, daha sonra gelen grup lektin ve LysM (LizinM) domain alanına sahip protein yapılı reseptörlerdir ve karbonhidrat ligandları tanımaktadır [38], üçüncü olarak da WAKs-benzeri (WAKs; Wall Associated Kinases = Hücre Duvarı ile İlgili Kinazlar) reseptörler de yine bitki hücre duvarından türeyen pektin ve türevleri karbonhidrat ligandlarının yanısıra glisince zengin hücre duvar proteinlerini de (GRPs) tanımaktadırlar. Bakteriyel flagellin, bakteriyel EF-Tu yada endojen Pep peptitler bazı patojen moleküler ligand örneklerdir ve LRR grubunda yer alan reseptörler ile etkileşime girerler [14, 39-41]. Diğer domain alanları içeren reseptörler ise karbonhidrat içeren patojenik ligandlarla bağlanırlar, bunlarda fungal kitin, bakteriyel peptidoglukanlar, hücreler arası ATP veya bitki hücre duvarından türeyen oligogalakturnidler bazı örnekleridir [42-46].

A. thaliana'da yapılan çalışmalara göre en büyük RLK sınıfı, LRR içeren domain alanına sahip olan RLK'lardır [47]. Bu sınıf ise kendi içinde domain yapı organizasyonlarına göre 13 alt gruba (LRR I – LRR XIII arasında) ayrılmaktadır [48, 49]. Ayrıca RLK'lar kinaz domain alanlarında bulunan ve evrimsel olarak korunmuş olan rezidülerine göre de sınıflandırılmaktadır [50], bazıları RD-kinaz aktivitesine sahipken bazılarında RD-kinaz aktivitesi bulunmaz. Birçok RLK'ların kinaz domain bölgesinde bulunan aktivasyon ilmeği* içinde lokalize olan evrimsel olarak korunmuş arjinin (R) rezidüsü ile stabil değişmez katalitik rezidü aspartat (D) bulunmaktadır (bu durumda RD-kinaz aktivitesine sahiptir). Bazı RLK'larda ise arjinin rezidüsü bulunmaz (bu durumda RD-kinaz aktivitesi yoktur). Birkaç RLK'da ise hem arjinin hem de aspartat rezidüsü bulunmaz (RD-kinaz negatif olarak

isimlendirilir), arjinin yerine glisin veya sistin rezidüsü yer alır [51]. RD-kinazlar, aktivasyon ilmeğinin otofosforilasyonu ile düzenlenirler, RD-kinaz negatif olan reseptörlerde ise kinazlar otofosforile olamazlar. Kinazların aktivasyon ilmeği (RD-kinaz aktivitesini içinde bulunduran ilmek), fosfotranferaz etkinliğini artırmak amacıyla kinaz aktifleyicisi olarak çalışır [52]. RD-kinaz negatif olan reseptörler doğal immün sistemin başlangıç olaylarını kontrol ederler [53, 54]. Çok genel bir ifadeyle RD-kinazlar bitkinin gelişmesiyle ilgili olaylarda rol oynarken, RD-kinaz aktivitesi olmayan RLK'lar ise doğal immüniteyi ilgilendiren olaylarda görev alırlar [51]. Ancak bilinen ökaryotik RD-kinazlar ile (özellikle insanlarda) kinomların otofosforilasyon çalışmaları deneysel olarak henüz tamamlanmadığı için fizyolojik sonuçlar daha sonra değişebilir. RLK'ların özellikle RD-kinaz aktivitesine sahip olma ve/veya olmama durumları ile cis ve trans fosforile olmaları, koreseptör ihtiyacını belirlemektedir (otofosforilasyonda (cis-fosforilasyon) ligand reseptöre bağlandığı zaman molekül kendi kendini fosforile eder (molekül-içi fosforilasyon), otofosforilasyon negatif kinazlar ise başka bir protein yardımıyla (moleküller-arası) fosforile olurlar). Yine cis ve trans fosforilasyonun indüklediği olaylar farklı olup, cis-fosforilasyon sinyal ileti olaylarının başlangıç aşamasında, trans-fosforilasyon ise daha sonra gelişecek olan fizyolojik olayları kapsamaktadır.

RLKs'ların çalışma prensipleri özet olarak şu şekilde gelişmektedir; ekstraselüler domain bölgeye bir ligand bağlandıktan sonra, intraselüler kinaz domain bölge fosforilasyon (cis veya trans fosforilasyon) geçirerek aktif hale gelir ve beraberinde intraselüler sinyal yollarını ilgilendiren olaylar dizisi de harekete geçer. Bitki RLK PRRs'lerin çoğunda (FLS2, EFR, XA21 vs gibi) fosforilasyondan sorumlu olan katalitik ilmek yapısının içinde evrimsel açıdan stabil olması gereken arjinin rezidüsü (bu bölgeye RD-kinaz bölgesi denir) bulunmamaktadır, halbuki koreseptör olarak görev yapan BAK1 (BRI1-Associated Kinase 1), RD-kinaz bölgeye sahiptir [55].

**NOT: İmmün reseptör kinazların aktivasyon ilmeğinde birçok önemli yapısal bölgeler ve fonksiyonel elementler bulunmaktadır. Aktivasyon ilmeği, aktif olmayan kinazlarda düzensizdir, bu ilmek yapı içinde en az bir adet fosforilasyon bölgesi bulunur. Bu bölge fosforile olduğu zaman aktivasyon ilmeği stabil hale gelmekte ve proteinin konformasyonunda değişimi kaçınılmaz hale getirmektedir, sonuç olarak bu değişimle proteinin aktivitesi düzenlenmektedir. Aspartat (asp veya D) ve arjinin (arg veya R) yanyana sıralı pozisyonda bulunan önemli yapısal elementlerdir ve ATP γ fosfatın kimyasal bağ oluşturduğu esas amino asit aspartat olup, fosforile olan negatif yüklü asp'a bitişik sekans pozitif yüklü arjinin ile aktivasyon ilmeği stabil hale gelmektedir, bu yapısal motif değişmez özelliktedir. Bazı reseptörler arg rezidüsüne sahip değildir bu durumda aktivasyon ilmeğinin kataliz gücü zayıflamaktadır).*

2.2.1. Lösin Reseptörleri (LRR-RK)

Bitki-LRR-RK reseptör modelinde en iyi bilinen örneklerden birisi olan BRI1/BAK1 reseptör/koreseptör ilişkisi aşağıda açıklanmıştır. Bir koreseptör olarak BAK1'in sadece immünitede değil, ışık sinyallerinde ve hücre ölüm olaylarında da işlevsel olduğu belirlenmiştir [56, 57]. Ayrıca BAK1'in diğer ligand-bağlı LRR-RK olan flagellin reseptörü (FLS2) [58, 59] ile etkileşime girdiği de rapor edilmiştir, yapısal olarak BRI1 (Brassinosteroid İnsensiteve 1 (brassinosteroid duyarısız 1) reseptörüyle benzerlik göstermekte ancak FLS2 bitki doğal immünite de görev almaktadır. BAK1 bir koreseptördür ve çeşitli LRR-RLKs'ların düzenlenmesinde hem merkezi bir öneme sahip hem de uyarımla hareket eden farklı ligand-reseptör bağlantılı etkileşimlerde çeşitli görevleri üstlenmiştir [60-62]. FLS2/BAK1 ve BRI1/BAK1'in eylemlerinin farklı kinetikleri dikkate alındığında, farklı stratejik çalışmalara ihtiyaç olduğu da düşünülebilir [63].

BAK1 mutantlı *Arabidopsis*'te bakteriyel ve fungal infeksiyon sonrası, HR'ye bağlı stres nedeniyle hücre ölüm azalmış, nekrotik lezyonların yayıldığı gözlenmiştir [57]. Chinchilla vd [63]'nin yayınladığı raporda, bakteriyel flagellin (aktif epitopu flg22), bitki reseptörü FLS2'nin ektodomain bölgesi ile (BAK1'den bağımsız olarak) bağlantı kurunca 1-2 dk gibi çok kısa bir süre içinde konformasyonel değişim geçirmekte ve koreseptörü BAK1'in ektodomain alanı ile oligomerize

olmaktadır. Bu etkileşimden sonra her iki reseptör/koreseptör ikilisinin sitoplazmik kinaz domain alanlarında meydana gelecek olan trans-fosforilasyon olayları ile sitoplazmada immün savunma olayları başlamaktadır. Herbivora'ya karşı savunmada da önemli rollere sahip olan BAK1 reseptörü, mikrobiyel elisitörler (PAMPs/MAMPs gibi) ile bağlandıktan sonra, bitki immünitesinde, MPK6 (Mitogen-Activated Protein Kinase6)'nın aktiflenmesi ve ROS (Reactive Oxygene Species)'nin üretilmesi gibi olaylardan sorumludur [64].

BRI1 reseptörü protein yapılı olup bitki membran yüzeyinde bulunur. BRI1 sitoplazmik endosomal yolla sitoplazma membranına ulaştıktan sonra ektradomain bölgesi ile bir ligand olan brassinosteroidlerle (BRs bir fitohormondur) bağlantı kurar ve BR sinyal-bağlantılı olayları başlatmak üzere kendi koreseptörü BAK1'le heterodimer bir yapı kompleksi oluşturur. BAK1'de bir reseptördür ancak BRI1 aktiflenince harekete geçtiği için koreseptör olarak isimlendirilmektedir. Yine BRI1 reseptörünün diğer sinyal partneri olan Somatic Embryogenesis Receptor Kinase 3 (SERK3) reseptörünün 2002 yılında tanısı yapıldıktan sonra SERK3 reseptörü BAK1 olarak yeniden isimlendirilmiştir [65, 66]. SERK reseptörü de, LRR domain alanı gibi SPP (Serin, Prolin, Prolin) motif desenine sahip olan serin ve proline zengin domain alanına sahip olan bir protein ailesinin üyesidir ve membrana yerleşik bir domain alan, sitoplazmik kinaz domain alanı ile kısa bir C-terminal kuyruk alanına sahiptir [63]. Bunun en yakın 4 homoloğu ile beraber BAK1 reseptörü SERK protein ailesindedir ilk orijinal ismi SERK1'dir [67].

BAK1(SERK3)/BRI1 kompleksi hücre dışından alınan sinyal ile hücre içinde antagonistik olarak düzenlenen bir dizi olaya neden olur. BRI1-Kinase Inhibitor 1 (BKII) proteini, düzenli 3-boyutlu yapısal düzeni olmayan (non-structured protein) sitoplazmik bir proteindir ve BRI1'in negatif düzenleyicisi olarak çalışır. BKII proteini kendi C-terminal uç bölgesindeki peptitler yardımıyla BRI1'in sitoplazmik kinazına bağlanır ve hızla BKII'i fosforile eder. Bu tetiklenen olay ile BKII sitoplazma membranından ayrılır sitoplazmaya geçerek inaktif halde kalır. Beraberinde BR sinyal yolaklarını ilgilendiren olaylar dizisi başlar. (Buraya kadar verilen moleküler etkileşimlerde reseptör-ligand etkileşiminin ilk başlangıç kısmı yani reseptör-ligand bağlantısı upstream ile ifade edilir, bundan sonra gelişecek olaylar dizisi yani ligand'ın aktif hale geçmesinden sonra sitoplazmada sekonder mesaj gelişimi ise downstream olarak ifade edilmektedir, downstream daha sonraki olayları kapsamaktadır).

2.2.2. Lektin ve lizin reseptörleri

İkinci büyük grupta yer alan reseptörler protein yapılı lektinler olup, ligandların karbonhidrat veya glikokonjugatların (glikolipit, glikoprotein, polisakkarit gluklanları gibi) karbonhidrat içeren kısmıyla bağlanırlar [68]. Arkeler haricinde, lektinler bitki, hayvan ve mikroorganizma türlerinde çok amaçlı olarak bulunmaktadır [69]. Moleküler çaperonlar olarak işlev yapan lektinler, şeker transferi, karbonhidratların depolanması, bitki savunması gibi olaylarda da yer almaktadır [70-72]. Lektin proteinlerinin (agglutinin olarakda isimlendirilmektedir) ilk keşifleri 1800'lü yıllara kadar gitmekte olup karbonhidratlara bağlanan protein moleküllerdir, hücre içinde, hücreler arasında ve organizmalar arasında moleküler tanıma olaylarında rol oynayan önemli biyolojik görevler üstlenmişlerdir [73, 74]. Genel olarak lektin proteinleri, spesifik mono- veya oligosakkaritlere geriye dönüşümlü olarak bağlanma yeteneğine sahiptirler [70]. Uzun yıllardan beri moleküler biyoloji, genomiks, transkriptomiks, biyoinformatiks vb alanlarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yine bu alanlarda yürütülen entegre çalışmalar ile yeni anlayışların geliştirilmesiyle yeniden keşfedilen lektinlerin ekspresyonları ve evrimsel ilişkileri de yeni boyutlar kazanmıştır. Bitki lektinleri bir veya birden fazla lektin-benzeri domain alanlara sahip olup [75], bitki immünitesini ilgilendiren membran reseptör kinazların yapısında yer alan lektin reseptör kinazların (LecRKs) lektin domain alanları amino asit sekansları, yapıları ve nitel özelliklerine göre sınıflandırılmakta olup C-tipi, L-tipi, G-tipi, M-tipi lektinler, LysM lektin ve malectin karbonhidrat bağlayan domain (CBMs) olmak üzere 5 alt gruba ayrılmaktadır [76-78]. C-tipi lektinlere bitkilerde nadiren rastlanmaktadır, genelde memeli

proteinlerinde bulunur ve insan immnolojisinde görev alırlar, karbonhidratların bağlanması için kalsiyum iyonlarına ihtiyaç duyarlar [78, 79, 80]. L-tipi lektinlere legume familyasının tohumlarında bol miktarlarda rastlanmaktadır, bazı L-tipi lektinler bitki immünitesinde rol alırken [81-84], bazıları da simbiyotik olaylarda işlevseldir [85]. G-tipi lektinler ise *Galanthus nivalis* agglutininle ilgili lektinlerdir. *A. thaliana*'da bulunan G-tipi LecRKs'ların çevresel bazı sinyallere adaptasyonda [40, 86], savunma tepkimeleri ve patojenlerin tayin edilmesinde [72, 87-95], ayrıca üreme [96-98], gelişme [99] gibi çok çeşitli biyolojik olaylarda görev aldığı bildirilmiştir. Malektin-benzeri RLKs'lar olarak bilinen moleküller, *Catharanthus roseus*-benzeri kinaz 1-benzeri proteinler (*CrRLK1Ls*) olarak bilinmektedir, hücre duvar sentezi, duvarın yapısal değişimi ve sinyal olaylarında görevlere sahiptir [100-103]. LecRKs'lar arasında en fazla çalışma yapılan çeşidi LysM domaini olup, bitki-patojen saldırılarında bitkilerin en çok kullandığı reseptördür [76].

LysM reseptörü, LysM LecRKs (LizinM Lectin Receptor Kinases) şeklinde ifade edilir. LysM reseptörlerinin domain alanlarının içeriği ektopik lizin desenine sahiptir bu nedenle LysM domain olarak isimlendirilir, bu domain bölgeleri bakteriyel PGN (Peptidoglukan) ve fungal kitin (kitinin bir kısmı olan N-asetilglukozamin GlucNAc'ın tanınmasından sonra) gibi farklı ligandların bağlanmasına olanak sağlamaktadır [69,104]. Lizin desen örnekleri yaklaşık 40 amino asit uzunluğunda olup, Arkeler haricinde tüm organizma türlerinde bulunan protein domain alanlarıdır [105]. Tek bir domain alanına bazen iki veya üç tekrarlı domainlere sahiptirler. Genellikle LysM bölgesi, mikrobiyel hidrolazların veya bitki intraselüler sinyal kinazların enzimatik aktivitesi ile ortaya çıkarılan bir monosakkarit olan GlcNAc aracılığı ile protein domainleri bağlantı kurabilmektedirler.

Kitin ile etkileşime giren *A.thalina* kitin elisitör kinaz 1 (*AtCERK1*=Chitin Elicitor Receptor Kinase1 veya *LYK1/RLK1* olarak bilinir), *Arabidopsis*'te bulunan önemli bir kitin reseptörüdür [45, 106, 107]. *CERK1* reseptöründe diğer sitoplazmik PRR'ler gibi ektodomain alan, membrana yerleşik bölge ve sitoplazmik kinaz domain alanlarından ibarettir. Ektodomain alanı LysM bölgesine sahiptir. Sitoplazmik domain alanı otofosforilasyon aktivitesine sahip olup, diğer RD-kinaz içermeyen gruplardan farklı bir özellik göstermektedir. Fungal dayanıklılıkta ortaya çıkan funguslardan gelen uzun chitooligosakkaritleri LysM aracılığı ile bağlamakta ve bitkide immün tepkiye neden olmaktadır [108]. Kitin oligomerleri *CERK1* reseptörüne bağlanınca reseptör homodimerize olmakta ve böylece sitoplazmik domain alanı fosforile olarak sinyal yollarına bağlı olaylar indüklenmektedir. Yine pirinçte yapılan bir çalışmada *CERK1*'in direkt chitooligosakkaritleri bağlamadığı saptanmış, *CERK1*'in koreseptörü olan *CEBIP* esas kitin oligomerlerini bağladıktan sonra homodimerize olmakta ve sonra *CERK1* ile heterodimer yapı birliği oluştuktan sonra doğal immüniteyi ilgilendiren ROS sinyal olayları, kalloz birikimi, savunma genlerinin çalışmasını içeren olaylar dizisi gelişmektedir [109-112].

2.2.3. PRRs olan WAKs Reseptörleri, PAMPs ve DAMPs'ları Tayin Etmektedir

PRRs'ler ve WAKs'lar, PAMPs'lar ve DAMPs'ları tayin etmektedirler. Konu ile ilgili çalışmalar genelde *Arabidopsis* bitkisinden elde edilmekle beraber az sayıda buğday, pirinç gibi bitkilere ait çalışmalarda bulunmaktadır.

Yukarda değinildiği gibi PRR'ler çok sayıda mikrobiyel ligand bileşenleri tanıma yeteneğindedir, bu bileşenler fungal karbonhidratlar [113], fungal kitin, xylanaz [44, 114], oomyceteslerden β -glukan ve elisitinler [115, 116], bakteriyel proteinler [40], bakteriyel flagellin, elongasyon faktör EF-Tu, ve peptidoglukan [13, 117, 118], viral nükleik asitler (çift iplikçikli RNA gibi) [119], afid-türevi elisitörler [120] gibi böceklere ait elisitör molekülleri kapsamaktadır. Bu reseptörlerin ekstraselüler bölgeleri lösince zengin tekrarlı bölgeler (PRR LRR) içermektedir ve ekstraselüler mikrobiyel ligandlar ile bağlantı kurmaktadır. Reseptör-ligand bağlantısı kurulunca, reseptörün sitoplazma membranı içine yerleşik olan transmembran domain alan ile bağlantılı olan sitoplazmik domain alanına ait kinaz domain bölgesi otofosforilasyon geçirir ve hemen ardından sinyal yollarını ilgilendiren olaylar dizisi harekete geçer [27].

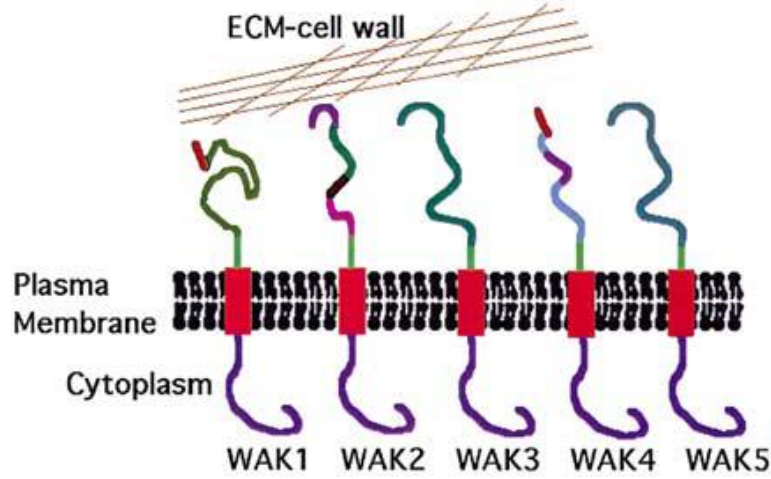
2.2.3.1. WAKs

WAKs ile ilgili kinazlar *Arabidopsis*'te 23 üye içermektedir [34, 121, 122]. *Arabidopsis*'te bitki savunma tepkimeleriyle ilgili olaylardan sorumlu olan WAK ailesi üyelerinin [122, 123], başlangıçta beş üyesi (WAK1-WAK5) izole edilmiş ve bu üyelerin kromozom üzerinde 30 kb büyüklüğünde bir bölgede yan yana bitişik olarak dizili kümeler şeklinde düzene sahip olduğu rapor edilmiştir [122]. WAKs'lar, bitki plazma membranı ile ilgili proteinlerdir, sitoplazmik kinaza sahiptir ve ekstraselüler domain alanları ile hücre duvarına sıkıca bağlı olup sadece pektinazla lize olan hücre duvarından salgılanmaktadır [123].

Patojenlerin bitkileri istilasında ilk karşılaşılan bariyer hücre duvarı olması nedeniyle bazı patojenler hücre duvarını parçalayan enzimler salgılayarak bitki hücre duvar polimerlerinin yapısını bozarlar [124]. Önemli rollere sahip olan fitopatojen fungusların endopoligalakturonaz enzimleri, pektinin ana yapısal elementi olan D-galakturonik asid rezidüleri arasındaki bağları kırarak homogalakturonan meydana getirirler. Poligalakturonazlar (PGs=Polysaccharidases) fitopatojen fungusların bitki ile karşılaşmaları sırasında fungus tarafından salgılanan ilk enzimdir [125]. PG-Inhibe Eden Proteinler (PGIPs=PG-Inhibiting Proteins) bitkilerin hücre duvarına yerleşik olup, fungal istilayı sınırlamak için PG enzimlerini inhibe ederler [125]. PGs ve PGIPs arasındaki etkileşim sonucu, PG aktivitesi ile parçalanmış hücre duvar fragmentleri bir süre sonra birikmeye başlar, oligogalakturonid (OG) (pektinin parçalanmasıyla türeyen bir oligosakkarit çeşidi) duvar fragmentleri bitki savunma tepkimelerinin elisitörü olarak davranır ve böylece PGIP'lerin inhibitör aktivitesi sayesinde PG'lerin çalışması modüle edilir [126]. Bitki immün sisteminde kullanılan PGIP'ler [127], LRR protein ailesine ait olup protein-protein etkileşimlerine özelleşmiş moleküllerdir [128] ve her biri 24 rezidüye sahip olan 10 adet değişken LRR sekanslarından oluşmaktadır [129]. Özelliği en iyi bilinen DAMP moleküllerinden oligogalakturonid elisitörler, bitki membran bağlı reseptör olan hücre duvarı ile ilgili kinazlar (WAKs) ve henüz tanısı yapılmayan diğer reseptörler tarafından da algılanmaktadır [130]. PG'lere karşı bir tek *pgip* gen ürününe sahip olan ekinlerin tarla denemelerinde fungal, oomycetes ve bakteriyel patojenlere karşı korunduğu bildirilmiştir [130]. Pektinin tetiklemesiyle WAK'lar iki çeşit tepki meydana getirirler, bunlar; 1)pektinle etkileşimleri sonucu hücrenin normal gelişimi sırasında hücrenin uzaması-genişlemesini düzenlerler, 2)OG'ler ile stres tepki olaylarını aktif hale getirirler [131, 132].

Patojen infeksiyonundan sonra, bitkiler kendilerine ait olmayan patojenden gelen mikrobiyel molekülleri PRRs'ler ile tayin ederlerken, diğer WAKs gibi reseptörler aracılığıyla da meydana gelen zararı algırlar, yukarıda açıklandığı gibi örneğin infeksiyon sırasında patojenden salgılanan enzimler bitki hücre duvarını parçalar ve hücre duvarının ana yapısal maddesi pektin fragmentlere ayrılır, pektin türevi olan oligogalakturonid (OGs) duvar fragmentleri hücre dışı ortamda birikmeye başlar. Böylece hücre duvarında oluşan bu zararın göstergesi olan OGs fragmentler, ligand görevi görür ve WAKs reseptörleri ile etkileşime girerek hücre içi sinyal yollarının aktiflenmeye başlamasıyla bitkide savunma tepkimeleri harekete geçer [133-136]. WAKs'larda yapısal olarak PRRs'lere benzemekle beraber paratop bölgeleri farklı olan ekstraselüler alan, transmembran bölge yardımıyla bağlantılı olan hücre içi kinaz domain alanlarından oluşmaktadır. Fungal enzimlerle parçalanmış bitki hücre duvar pektin fragmentlerinden olan oligogalakturonik asit ligandı WAK1 ve WAK2 tarafından algılanmaktadır [42].

Ancak WAK'ın fizyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle beraber, WAK sinyal modeli şekil 4'de şematize edilmiştir. Fosfo-proteomik analizlere göre OGs'ler protein fosforilasyonunu teşvik etmekte ve sitoplazmada WAK sinyal olayları gelişmektedir [132]. WAK'ların koreseptör ihtiyaçları, farklı pektin ve/veya elisitör ligand bağlantıları ile ilgili çalışmalar olmakla beraber henüz netlik kazanmamıştır.



Şekil 4. WAKs'ların taslak resmi [123]. WAKs'ların beş izoformu da aynı yapıya sahiptir ve hepsinin sitoplazmik kısımları (mor) % 87 birbirlerine benzerlik göstermektedir. Amino uçları hücre duvarı ile bağlantılıdır. WAKs'ların hepsi EGF tekrarlı bölgeleri (açık yeşil) içerirler bu bölgeler membrana içine yerleşik olan (transmembran) domain alan (kırmızı) ile bağlıdır. Ekstraselüler bölgeler % 40 – 64 oranında kendi aralarında benzerlik gösterirler, farklılıklar değişik renklerle gösterilmiştir.

Bitki WAKs (WAKs=Wall-Associated Kinases; hücre duvarı ile ilgili kinazlar)'lar EGF (epidermal growth factor) motif yapısına benzer ekstraselüler domain alanı, membrana yerleşik alan ve sitoplazmik Ser/Tre Kinaz domain alanı içermekte olup [123], ekstraselüler bölgenin pektin bağlayan domain alanı LRR desenine sahip olmayan yegane bir bölgedir [131].

WAK1 reseptörleri tarafından algılanan OG elisitörlerinin meydana getirdiği hüresel olaylar ROS üretimi [42, 137-139], membran polarizasyonu ve iyon akışının hızla değişimi [140, 141], savunma genlerinin indüksiyonu ve fitoaleksinlerin birikimi [142] gibi değişimleri kapsamaktadır. *A. thaliana* ve *Vitis vinifera*'da yapılan çalışmalarda nekrotrofik funguslara karşı OG'ler yardımıyla harekete geçirilen savunma tepkimeleri bitkilere dayanıklılık kazandırmıştır [143, 144].

Genel olarak özetlenirse; birçok MAMPs/PAMPs/DAMPs grubunda yer alan ligandların ana moleküler yapıları karbonhidratlar, lipopolisakaritler, peptidoglukanlar, oligogalakturonidler, selüloz vs ibaret olup, bu ligandları algılayan reseptörler ise PRRs/WAKs'ların ektodomain alanların paratopları ise lektin, lösün, lizin içeriğine sahip bölgelerden oluşmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki bitkiler, hücre duvarında meydana gelebilecek bir zararı sensör gibi algılayan reseptörler ile hücre zararını minimuma indirecek düzenleme mekanizmaları geliştirmişlerdir. Bu sensörler genellikle LRR kinaz ailesinin üyeleri olup, THE1, FER, HERK, ANX ve RLP44 hücre duvarının bütünlüğünü koruyan reseptörlerden bazılarıdır [103, 145-153]. Yine ilk kez 2014 yılında keşfedilen yeni bir konu olan ekstraselüler ATP'nin algılanması DORN1 reseptörü ile gerçekleşmektedir [43]. Patojen varlığını işaret eden ekstraselüler DNA, ATP, NAD(P) molekülleri de bitkiler tarafından tayin edilebilmektedirler [154].

3. SONUÇ

Bitki immün reseptörleriyle ilgili genomik, fizyoloji, biyokimya, hücre biyolojisi, biyoinformatik gibi alanlarda yapılan kapsamlı denemelerin entegrasyonu ile sağlanan bilgiler, ilgili konunun büyüklüğünü ortaya koymaktadır. Çeşitli patojenlere karşı bitkileri korumak amacıyla, bitkilerin gelişmelerinin ve farklı çevrelerde bitki-patojen ilişkilerinin nasıl yönlendirilmesi gerektiğini bilmek gerekir; bunun için bitki immünitesinin sinyal iletim ağ modeli büyük bir potansiyel güce sahiptir. Bitki PRR'leri mikrobiyel ve/veya bitki türevi olan geniş bir ligand grubunu tanımaktadır, dolayısıyla

tarımsal ürün bitkilerinde PRR'ler geniş spektrumlu hastalık dayanıklılığının gen mühendislik çalışmalarında da değerlendirilebilir. Genetik mühendislik çalışmalarıyla bitki korumada kullanılan doğal, sentetik ve yarı-sentetik yeni kimyevi ilaçlar keşfedilerek elisitör olarak kullanılmak suretiyle bitkinin genel veya özel bir patojene karşı immün sistemi önceden harekete geçirilebilir böylece bitkinin ön dayanıklılık kazanması sağlanabilir. Bu tarz ön elisitör uygulamaları 2000'li yılların başından beri bitki korumada kullanılmakla beraber patojene spesifik elisitör çalışmalarına da ihtiyaç vardır. Özellikle PRR'lerin otofosforilasyonu, sinyal ağını yine PRR benzeri sentetik reseptörlerle bitki yüzeyinde patojen elisitörler tuzağa düşürülerek elisitörün fonksiyonu önlenerek patojenin bitkiyi istilası engellenebilir. Benzer şekilde biyoteknolojik model sistemler geliştirilebilir, bunun için özellikle patolojik olarak konukçu olmayan bitki-patojen etkileşimlerinin PRR mekanizmaları ile ilgili çok fazla detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Konukçu olmayan bitki-patojen etkileşimlerinin moleküler mekanizması ile ilgili araştırma denemeleri son derece yetersizdir.

Ancak bugüne kadar PRR genlerinin evrimsel ilişkileri ve fizyolojik çalışmaları bazı çiçekli bitkilerdeki araştırmalarla sınırlı olup, çok çeşitli bitkilerin PRR'lerinin detaylı analizleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Halen çeşitli karasal bitkilere ait PRR'lerin genetik yapı, filogenetik, protein yapı-fonksiyon analizleri ile ilgili çok fazla araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Macho AP, Zipfel C. Plant PRRs and the Activation of Innate Immune Signaling. *Mol Cell* 2014; 54(2): 263-72. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.028.
- [2] Jones JD, Dangl JL. The plant immune system. *Nature* 2006; 444 (7117): 323–329.
- [3] Dodds PN, Rathjen JP. Plant immunity: towards an integrated view of plant–pathogen interactions. *Nat Rev Genet* 2010; 11 (8): 539–548.
- [4] Mackey D, McFall J. MAMPs and MIMIPs; Proposed Classification for Inducers of Innate Immunity. 2006; *Mol Microbiol* 61(6): 1365–1371. doi:10.1111/j.1365-2958.2006.05311.x.
- [5] Zipfel C. Pattern-recognition receptors in plant innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 10–16. DOI: 10.1016/j.coi.2007.11.003
- [6] Dangl JL, Horvath DM, Staskawicz BJ. Pivoting the Plant Immune System from Dissection to Deployment. *Science (New York, NY)*. 2013; 341(6147): 746-751.doi:10.1126/science.1236011.
- [7] Monaghan J, Zipfel C. Plant pattern recognition receptor complexes at the plasma membrane.*Curr Opin Plant Biol* 2012; 15: 349–357.
- [8] Meyers BC, Kozik A, Griego A, Kuang HH, Michelmore RW. Genome-wide analysis of NBS-LRR-encoding genes in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 2003; 15: 809–834.
- [9] Chisholm ST, Coaker G, Day B, Staskawicz BJ. Host-microbe interactions: shaping the evolution of the plant immune response. *Cell* 2006; 124: 803–814.
- [10] Tör M, Michael T, Lotze MT, Holton N. Receptor-mediated signalling in plants: molecular patterns and programmes. *J Exp Bot* 2009; 60(13): 3645–3654. doi:10.1093/jxb/erp233.
- [11] Ingle RA, Carstens M, Denby KJ. PAMP recognition and the plant–pathogen arms race. *Bioessays* 2006; 28: 880–889.

- [12] Tör M. Tapping into molecular conversation between oomycete pathogens and their host plants. *Eur J Plant Pathol* 2008; 122: 57–69.
- [13] Zipfel C, Robatzek S, Navarro L, Oakeley EJ, Jones JD, Felix G, Boller T. Bacterial disease resistance in *Arabidopsis* through flagellin perception. *Nature* 2004; 428: 764–767.
- [14] Zipfel C, Kunze G, Chinchilla D, Caniard A, Jones JDG, Boller T, Felix G. Perception of the bacterial PAMP EF-Tu by the receptor EFR restricts *Agrobacterium*-mediated transformation. *Cell* 2006; 125: 749–760.
- [15] Boller T, Felix G. A renaissance of elicitors: perception of microbe-associated molecular patterns and danger signals by pattern-recognition receptors. *Annu Rev Plant Biol* 2009; 60: 379-406.
- [16] Takken FL, Govere A. How to build a pathogen detector: structural basis of NB-LRR function. *Curr Opin Plant Biol* 2012; 15: 375–384.
- [17] Cui H, Tsuda K, Parker JE. Effector-triggered immunity: From pathogen perception to robust defense. *Annu. Rev. Plant Biol* 2015; 66: 487–511.
- [18] Li X, Kapos P, Zhang Y. NLRs in plants. *Curr Opin Immunol* 2015; 32: 114-121.
- [19] Jones JDG, Vance RE, Dangl JL. Intracellular innate immune surveillance devices in plants and animals. *Science* 2016; 354: aaf6395.
- [20] Li H, Zhang Z. Systems understanding of plant–pathogen interactions through genome-wide protein–protein interaction networks. *Front Agr Sci Eng* 2016; 3(2): 102–112. DOI : 10.15302/J-FASE-2016100.
- [21] Böhm H, Albert I, Fan L, Reinhard A, Nürnberger T. Immune receptor complexes at the plant cell surface. *Curr Opin Plant Biol* 2014; 20: 47–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbi.2014.04.007>.
- [22] Ogawa M, Shinohara H, Sakagami Y, Matsubayashi Y. *Arabidopsis* CLV3 peptide directly binds CLV1 ectodomain. *Science* 2008; 319: 294.
- [23] Bleeker AB, Kende H. Ethylene: A gaseous signal molecule in plants. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16: 1-18.
- [24] Inoue T, Higuchi M, Hashimoto Y, Seki M, Kobayashi M, Kato T, Tabata S, Shinozaki K, Kakimoto T. Identification of CRE1 as a cytokinin receptor from *Arabidopsis*. *Nature* 2001; 409: 1060-1063.
- [25] *Arabidopsis* Genome Initiative. Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 2000; 408: 796-815.
- [26] Shiu SH, Bleeker AB. Plant Receptor-Like Kinase Gene Family: Diversity, Function, and Signaling. *Sci STKE* 2001; (113) re22. DOI: 10.1126/stke.2001.113.re22.
- [27] Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors. *Trends Immunol* 2014; 35:345–351.
- [28] Hubbard SR, Till JH. Protein tyrosine kinase structure and function. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 373-398.

- [29] Couto DE, Zipfel C. Regulation of pattern recognition receptor signalling in plants. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 537-552.
- [30] Kirkbride KC, Ray BN, Blobe GC. Cell-surface co-receptors: emerging roles in signaling and human disease. *Trends Biochem Sci* 2005; 30/11: 611-621.
- [31] Bücherl CA, Jarsch IK, Schudoma C, Segonzac C, Mbengue M, Robatzek S, MacLean D, Ott T, Zipfel C. Plant immune and growth receptors share common signalling components but localise to distinct plasma membrane nanodomains. *eLife* 2017; 6:e25114. doi:10.7554/eLife.25114.
- [32] Chandra A. The Role of ErbB3 Inhibitors as Cancer Therapeutics. Boston University, Massachusetts, USA MSc, 2015. DOI:10.13140/RG.2.2.13547.34081.
- [33] Zhang S, Chen C, Li L, Meng L, Singh J, Jiang N, Deng XW, He ZH, Lemaux PG. Evolutionary expansion, gene structure, and expression of the rice wall-associated kinase gene family. *Plant Physiol* 2005; 139: 1107–1124.
- [34] Shiu SH, Bleecker AB. Receptor-like kinases from *Arabidopsis* form a monophyletic gene family related to animal receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19): 10763–10768.
- [35] Shiu SH, Bleecker AB, 2003. Expansion of the receptor-like kinase/Pelle gene family and receptor-like proteins in *Arabidopsis*. *Plant Physiology* 132, 530–543.
- [36] Shiu SH, Karlowski WM, Pan R, Tzeng YH, Mayer KF, Li WH. Comparative analysis of the receptor-like kinase family in *Arabidopsis* and rice. *Plant Cell* 2004; 16: 1220-1234.
- [37] Haffani YZ, Silva NF, Goring DR. Receptor kinase signalling in plants. *Can J Bot* 2004; 82: 1-15.
- [38] Herve C, Serres J, Dabos P, Canut H, Barre A, Rouge P, Lescure B. Characterization of the *Arabidopsis* lecRK-a genes: Members of a super-family encoding putative receptors with an extra-cellular domain homologous to legume lectins. *Plant Mol Biol* 1999; 4: 671-682.
- [39] Chinchilla, D, Bauer Z, Regenass M, Boller T, Felix G. The *Arabidopsis* receptor kinase FLS2 binds flg22 and determines the specificity of flagellin perception. *Plant Cell* 2006; 18: 465–476.
- [40] Sun Y, Li L, Macho AP, Han Z, Hu Z, Zipfel C, Zhou JM, Chai J. Structural basis for flg22-induced activation of the *Arabidopsis* FLS2-BAK1 immune complex. *Science* 2013; 342: 624–628.
- [41] Yamaguchi Y, Pearce G, Ryan CA. The cell surface leucine-rich repeat receptor for AtPep1, an endogenous peptide elicitor in *Arabidopsis*, is functional in transgenic tobacco cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 10104–10109.
- [42] Brutus A, Sicilia F, Macone A, Cervone F, De Lorenzo G. A domain swap approach reveals a role of the plant wall-associated kinase 1 (WAK1) as a receptor of oligogalacturonides. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9452–9457.
- [43] Choi J, Tanaka K, Cao Y, Qi Y, Qiu J, Liang Y, Lee SY, Stacey, G. Identification of a plant receptor for extracellular ATP. *Science* 2014; 343: 290–294.

- [44] Kaku H, Nishizawa Y, Ishii-Minami N, Akimoto-Tomiyama C, Dohmae N, Takio K., Minami E, Shibuya N. Plant cells recognize chitin fragments for defense signaling through a plasma membrane receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 11086–11091.
- [45] Miya A, Albert P, Shinya T, Desaki Y, Ichimura K, Shirasu K, Narusaka Y, Kawakami N, Kaku H, Shibuya N. CERK1, a LysM receptor kinase, is essential for chitin elicitor signaling in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19613–19618.
- [46] Willmann R, Lajunen HM, Erbs G, Newman M-A, Kolb D, Tsuda K, Katagiri F, Fliegmann J, Bono J-J, Cullimore JV, et al. *Arabidopsis* lysin-motif proteins LYM1 LYM3 CERK1 mediate bacterial peptidoglycan sensing and immunity to bacterial infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 19824–19829.
- [47] Liu P, Du L, Huang YY, Gao S, Yu M. Origin and diversification of leucine-rich repeat receptor-like protein kinase (LRR-RLK) genes in plants. *BMC Evol Biol* 2017; 17: 47. DOI 10.1186/s12862-017-0891-5.
- [48] Dievart A, Clark SE. LRR-containing receptors regulating plant development and defense. *Development* 2004; 131: 251-261.
- [49] Zhang XS, Choi JH, Heinz J, Chetty CS. Domain-specific positive selection contributes to the evolution of *Arabidopsis* leucine-rich repeat receptor-like kinase LRR RLK. genes. *J Mol Evol* 2006; 63: 612-621.
- [50] Krupa A, Preethi G, Srinivasan N. Structural modes of stabilization of permissive phosphorylation sites in protein kinases: Distinct strategies in Ser/Thr and Tyr kinases. *J Mol Biol* 2004; 339: 1025-1039.
- [51] Dardick C, Ronald P. Plant and animal pathogen recognition receptors signal through non-RD kinases. *PLoS Pathog* 2006; 2: 1-15.
- [52] Adams JA. Activation loop phosphorylation and catalysis in protein kinases: Is there functional evidence for the auto inhibitor model? *Biochemistry* 2003; 42: 601-607.
- [53] Chen X, Chern M, Canlas PE, Jiang C, Ruan D, Cao P, Ronald PC. A conserved threonine residue in the juxtamembrane domain of the XA21 pattern recognition receptor is critical for kinase autophosphorylation and XA21-mediated immunity. *J Biol Chem* 2010; 285: 10454-10463.
- [54] Chen X, Chern M, Canlas PE, Ruan D, Jiang C, Ronald PC. An ATPase promotes autophosphorylation of the pattern recognition receptor XA21 and inhibits XA21-mediated immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8029-8034.
- [55] Dardick C, Schwessinger B, Ronald P. Non-arginine-aspartate (non-RD) kinases are associated with innate immune receptors that recognize conserved microbial signatures. *Curr Opin Plant Biol* 2012; 15: 358–366.
- [56] He K, et al. BAK1 and BKK1 regulate brassinosteroid dependent growth and brassinosteroid-independent cell-death pathways. *Curr Biol* 2007; 17: 1109–1115.
- [57] Kemmerling B, et al. The BRI1-associated kinase 1, BAK1, has a brassinolide-independent role in plant cell-death control. *Curr Biol* 2007; 17: 1116–1122.

- [58] Chinchilla D, et al. A flagellin-induced complex of the receptor FLS2 and BAK1 initiates plant defence. *Nature* 2007; 448: 497–500.
- [59] Heese A, et al. The receptor-like kinase SERK3/BAK1 is a central regulator of innate immunity in plants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12217–12222.
- [60] Ingram GC. Cell signalling: the merry lives of BAK1. *Curr Biol* 2007; 17: 603–605.
- [61] Kemmerling B, Nürnberger T. Brassinosteroid independent functions of the BRI1-associated kinase BAK1/SERK3. *Plant Signal Behav* 2008; 3: 116–118.
- [62] Vert G. Plant signaling: brassinosteroids, immunity and effectors are BAK! *Curr Biol* 2008; 18: 963–965.
- [63] Chinchilla D, Shan L, He P, Vries S, Kemmerling B. One for all: the receptor-associated kinase BAK1. *Trends Plant Sci* 2009; 14(10): 535-541.
- [64] Yang D-H, Hettenhausen C, Baldwin IT, Wu J. The multifaceted function of BAK1/SERK3: Plant immunity to pathogens and responses to insect herbivores. *Plant Signal Behav* 2011; 6(9): 1322-1324. doi:10.4161/psb.6.9.16438.
- [65] Li J, Wen J, Lease KA, Doke JT, Tax FE, Walker JC. BAK1, an *Arabidopsis* LRR receptor-like protein kinase, interacts with BRI1 and modulates brassinosteroid signaling. *Cell* 2002; 110: 213-222.
- [66] Nam KH, Li J. BRI1/BAK1, a receptor kinase pair mediating brassinosteroid signaling. *Cell* 2002; 110(2): 203-212.
- [67] Hecht V, Vielle-Calzada JP, Hartog MV, Schmidt ED, Boutilier K, Grossniklaus U, de Vries SC. The *Arabidopsis* SOMATIC EMBRYOGENESIS RECEPTOR KINASE 1 gene is expressed in developing ovules and embryos and enhances embryogenic competence in culture. *Plant Physiol* 2001; 127(3): 803-16.
- [68] Loris R. Principles of structures of animal and plant lectins. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 198–208.
- [69] Buist G, Steen A, Kok J, Kuipers OP. LysM, a widely distributed protein motif for binding to (peptido) glycans. *Mol Microbiol* 2008; 68: 838–847. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06211.x.
- [70] Peumans WJ, Van Damme EJM. Lectins as Plant Defense Proteins. *Plant Physiol* 1995; 109: 347-352.
- [71] Van Damme EJ, Barre A, Rougé P, Peumans WJ. Cytoplasmic/nuclear plant lectins: a new story. *Trends Plant Sci* 2004; 9: 484-489. doi: 10.1016/j.tplants.2004.08.003.
- [72] Liu Y, Li J. An *in vivo* investigation of amino acid residues critical for the lectin function of *Arabidopsis* calreticulin 3. *Mol Plant* 2013; 6: 985-987. doi:10.1093/mp/sss163.
- [73] Goldstein IJ, Hayes CE. The lectins: Carbohydrate-binding proteins of plants and animals. *Adv Carbohydr Chem Biochem* 1978; 35: 127-340.

- [74] Chrispeels MJ, Raikhel NV. Lectins, Lectin Genes and Their Roles in Plant Defense. *Plant Cell* 1991; 3: 1-9.
- [75] Van Damme EJM, Lannoo N, Peumans W. Plant lectins. *Adv Bot Res* 2008; 48: 107-209. Doi:10.1016/S0065-2296(08) 00403-5.
- [76] Singh P, Zimmerli L. Lectin Receptor Kinases in Plant Innate Immunity. *Front Plant Sci* 2013; 4: 124. Doi: 10.3389/fpls.2013.00124.
- [77] Vaid N, Macovei A, Tuteja N. Knights in activation: lectin receptor-like kinases in plant development and stress responses. *Mol Plant* 2013; 6: 1405-1418. Doi: 10.1093/mp/sst033.
- [78] Bellande K, Bono JJ, Savelli B, Jamet E, Canut H. Plant Lectins and Lectin Receptor-Like Kinases: How Do They Sense the Outside? *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1164; doi:10.3390/ijms18061164.
- [79] Cambi A, Koopman M, Figdor CG. How C-type lectins detect pathogens. *Cell Microbiol* 2005; 7: 481-488. Doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00506.x.
- [80] Bouwmeester K, Govers F. *Arabidopsis* L-type lectin receptor kinases: phylogeny classification and expression profiles. *J Exp Bot* 2009; 60: 4383-4396. Doi: 10.1093/jxb/erp277.
- [81] Bouwmeester K, de Sain M, Weide R, Gouget A, Klamer S, Canut H, et al. The lectin receptor kinase LecRK-I.9 is a novel *Phytophthora* resistance component and a potential host target for a RXLR effector. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1001327. doi:10.1371/journal.ppat.1001327.
- [82] Singh P, Kuo YC, Mishra S, Tsai CH, Chien CC, Chen CW, et al. The lectin-receptor kinase-VI.2 is required for priming and positively regulates *Arabidopsis* pattern-triggered immunity. *Plant Cell* 2012; 24: 1256–1270. Doi: 10.1105/tpc.112.095778.
- [83] Huang P, Ju H-W, Min J-H, Zhang X, Kim S-H, Yang K-Y, et al. Over expression of L-type lectin-like protein kinase 1 confers pathogen resistance and regulates salinity response in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Sci* 2013; 203–204: 98–106. doi: 10.1016/j.plantsci.2012.12.019.
- [84] Huang P-Y, Yeh Y-H, Liu A-C, Cheng C-P, Zimmerli L. The *Arabidopsis* LecRK-VI.2 associates with the pattern-recognition receptor FLS2 and primes *Nicotiana benthamiana* pattern-triggered immunity. *Plant J* 2014; 79: 243– 255. doi:10.1111/tpj.12557.
- [85] Navarro-Gochicoa MT, Camut S, Timmers ACJ, Niebel A, Herye C, Boutet E, et al. Characterization of four lectin-like receptor kinases expressed in roots of *Medicago truncatula* structure, location, regulation of expression, and potential role in the symbiosis with *Sinorhizobium meliloti*. *Plant Physiol* 2003; 133: 1893–1910. doi:10.1104/pp.103.027680.
- [86] Trontin C, Kiani S, Corwin J, Hematy K, Yansouni J, Kliebenstein D, Loudet O. A pair of receptor-like kinases is responsible for natural variation in shoot growth response to mannitol treatment in *Arabidopsis thaliana*. *Plant J* 2014; 78: 121–133.
- [87] Chen X, Shang J, Chen D, Lei C, Zou Y, Zhai W, Liu G, Xu J, Ling Z, Cao G, et al. A B-lectin receptor kinase gene conferring rice blast resistance. *Plant J* 2006; 46: 794–804.

- [88] Kim H, Jung M, Lee S, Kim K, Byun H, Choi M, Park H, Cho M, Chung W. An S-locus receptor-like kinase plays a role as a negative regulator in plant defense responses. *Biochem. Biophys Res Commun* 2009; 381: 424–428.
- [89] Kim YT, Oh J, Kim KH, Uhm JY, Lee BM. Isolation and characterization of NgRLK1, a receptor-like kinase of *Nicotiana glutinosa* that interacts with the elicitor of *Phytophthora capsici*. *Mol Biol Rep* 2009; 37: 717–727. doi: 10.1007/s11033-009-9570-y.
- [90] Gilardoni P, Hettenhausen C, Baldwin I, Bonaventure G. *Nicotiana attenuata* LECTIN RECEPTOR KINASE1 suppresses the insect-mediated inhibition of induced defense responses during *Manduca sexta* herbivory. *Plant Cell Environ* 2011; 23: 3512–3532.
- [91] Cheng X, Wu Y, Guo J, Du B, Chen R, Zhu L, He G. A rice lectin receptor-like kinase is involved in innate immune responses also contributes to seed germination. *Plant J* 2013; 76: 687–698.
- [92] Cole S, Diener A. Diversity in receptor-like kinase genes is a major determinant of quantitative resistance to *Fusarium oxysporum* f.sp. *matthioli*. *New Phytol* 2013; 200: 172–184.
- [93] Guidarelli M, Zoli L, Orlandini A, Bertolini P, Baraldi E. The mannose-binding lectin gene FaMBL1 is involved in the resistance of unripe strawberry fruits to *Colletotrichum acutatum*. *Mol Plant Pathol* 2014; 15: 832–840.
- [94] Hwang I, Hwang B. The pepper mannose-binding lectin gene CaMBL1 is required to regulate cell death and defense responses to microbial pathogens. *Plant Physiol* 2014; 155: 447–463.
- [95] Ranf S, Gisch N, Schaffer M, Illig T, Westphal L, Knirel Y, Sanchez-Carballo P, Zahringer U, Huckelhoven R, Lee J, et al. A lectin S-domain receptor kinase mediates lipopolysaccharide sensing in *Arabidopsis thaliana*. *Nat Immunol* 2015; 16: 426–433.
- [96] Sherman-Broyles S, Boggs N, Farkas A, Liu P, Vrebalov J, Nasrallah ME, et al. S locus genes and the evolution of self-fertility in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell* 2007; 19: 94–106. doi:10.1105/tpc.106.048199.
- [97] Ivanov R, Fobis-Loisy I, Gaude T. When no means no: Guide to Brassicaceae self-incompatibility. *Trends Plant Sci* 2010; 15: 387–394.
- [98] Nasrallah JB, Nasrallah M. S-locus receptor kinase signalling. *Biochem Soc Trans* 2014; 42: 313–319.
- [99] Deb S, Sankaranarayanan S, Wewala G, Widdup E, Samuel M. The S-domain receptor kinase *Arabidopsis* receptor kinase2 and the U box/armadillo repeat-containing E3 ubiquitin ligase9 module mediates lateral root development under phosphate starvation in *Arabidopsis*. *Plant Physiol* 2014; 165: 1647–1656.
- [100] Ringli C. Monitoring the outside: cell wall-sensing mechanisms. *Plant Physiol* 2010; 153: 1445–52.
- [101] Seifert GJ, Blaukopf C. Irritable walls: the plant extracellular matrix and signaling. *Plant Physiol* 2010; 153: 467–78.

- [102] Steinwand BJ, Kieber JJ. The role of receptor-like kinases in regulating cell wall function. *Plant Physiol* 2010; 153: 479–84.
- [103] Wolf S, Mravec J, Greiner S, Mouille G, Hofte H. Plant cell wall homeostasis is mediated by brassinosteroid feedback signaling. *Curr Biol* 2012; 22: 1732–1737.
- [104] Gust AA, Willmann R, Desaki Y, Grabherr HM, Nürnberger T. Plant LysM proteins: modules mediating symbiosis and immunity. *Trends Plant Sci* 2012; 17: 495–502. doi:10.1016/j.tplants.2012.04.003.
- [105] Lannoo N, Van Damme EJ. Lectin domains at the frontiers of plant defense. *Front Plant Sci* 2014; 5: 397.
- [106] Petutschnig EK, Jones AM, Serazetdinova L, Lipka U, Lipka V. The lysin motif receptor-like kinase (LysM-RLK) CERK1 is a major chitin-binding protein in *Arabidopsis thaliana* and subject to chitin-induced phosphorylation. *J Biol Chem* 2010; 285: 28902–28911. doi:10.1074/jbc.M110.116657.
- [107] Tanaka K, Nguyen CT, Liang Y, Cao Y, Stacey G. Role of LysM receptors in chitin-triggered plant innate immunity. *Plant Signal Behav* 2013; 8: e22598. doi:10.4161/psb.22598.
- [108] Liu T, Liu Z, Song C, Hu Y, Han Z, She J, et al. Chitin-induced dimerization activates a plant immune receptor. *Science* 2012; 336: 1160–1164. doi: 10.1126/science.1218867.
- [109] Shimizu T, Nakano T, Takamizawa D, Desaki Y, Ishii-Minami N, Nishizawa Y, et al. Two LysM receptor molecules, CEBiP and OsCERK1, cooperatively regulate chitin elicitor signaling in rice. *Plant J* 2010; 64: 204–214. doi:10.1111/j.1365-313X.2010.04324.x.
- [110] Shinya T, Motoyama N, Ikeda A, Wada M, Kamiya K, Hayafune M, et al. Functional characterization of CEBiP and CERK1 homologs in *Arabidopsis* and rice reveals the presence of different chitin receptor systems in plants. *Plant Cell Physiol* 2012; 53: 1696–1706. doi:10.1093/pcp/pcs113.
- [111] Hayafune M, Berisio R, Marchetti R, Silipo A, Kayama M, Desaki Y, et al. Chitin-induced activation of immune signaling by the rice receptor CEBiP relies on a unique sandwich-type dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E404–E413. doi:10.1073/pnas.1312099111.
- [112] Kouzai Y, Nakajima K, Hayafune M, Ozawa K, Kaku H, Shibuya N, et al. CEBiP is the major chitin oligomers-binding protein in rice and plays a main role in the perception of chitin oligomers. *Plant Mol Biol* 2014; 84: 519–528. doi: 10.1007/s11103-013-0149-6.
- [113] de Jonge R, van Esse HP, Kombrink A, Shinya, T, Desaki, Y, Bours, R, van der Krol S, Shibuya, N, Joosten MH, Thomma BP. Conserved fungal LysM effector Ecp6 prevents chitin-triggered immunity in plants. *Science* 2010; 329: 953–955.
- [114] Ron M, Avni A. The receptor for the fungal elicitor ethylene-inducing xylanase is a member of a resistance-like gene family in tomato. *Plant Cell* 2004; 16: 1604–1615.
- [115] Fliegmann J, Mithöfer A, Wanner G, Ebel J. An ancient enzyme domain hidden in the putative α -glucan elicitor receptor of soybean may play an active part in the perception of pathogen-associated molecular patterns during broad host resistance. *J Biol Chem* 2004; 279: 1132–1140.

- [116] Du J, Verzaux E, Chaparro-Garcia A, Bijsterbosch, G, Keizer, LP, Zhou J, Liebrand TW, Xie C, Govers F, Robatzek S,. Elicitin recognition confers enhanced resistance to *Phytophthora infestans* in potato. *Nat Plants* 2015; 1: 15034.
- [117] Kunze G, Zipfel C, Robatzek S, Niehaus K, Boller T, Felix G. The N terminus of bacterial elongation factor tu elicits innate immunity in *Arabidopsis* plants. *Plant Cell* 2004; 16: 3496–3507.
- [118] Gust AA, Biswas R, Lenz HD, Rauhut T, Ranf S, Kemmerling B, Götze F, Glawischnig E, Lee J, Felix G. Bacteria-derived peptidoglycans constitute pathogen-associated molecular patterns triggering innate immunity in *Arabidopsis*. *J Biol Chem* 2007; 282: 32338–32348.
- [119] Niehl A, Wyrsh I, Boller T, Heinlein M. Double-stranded RNAs induce a pattern-triggered immune signaling pathway in plants. *New Phytol* 2016; 211: 1008–1019.
- [120] Prince DC, Drurey C, Zipfel C, Hogenhout SA. The leucine-rich repeat receptor-like kinase brassinosteroid insensitive1-associated kinase1 and the cytochrome p450 phytoalexin deficient 3 contribute to innate immunity to aphids in *Arabidopsis*. *Plant Physiol* 2014; 164: 2207–2219.
- [121] Kohorn BD, Lane S, Smith TA. An *Arabidopsis* serine/threonine kinase homologue with an epidermal growth factor repeat selected in yeast for its specificity for a thylakoid membrane protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10 989 –10 992.
- [122] He ZH, Cheeseman I, He D, Kohorn BD. A cluster of five cell wall-associated receptor kinase genes, Wak1–5, are expressed in specific organs of *Arabidopsis*. *Plant Mol Biol* 1999; 39: 1189–1196.
- [123] Anderson CM, Wagner TA, Perret M, He ZH, He D, Kohorn BD. WAKs: cell wall-associated kinases linking the cytoplasm to the extracellular matrix. *Plant Mol Biol* 2001; 47: 197–206.
- [124] De Lorenzo G, Ferrari S. Polygalacturonase-inhibiting proteins in defense against phytopathogenic fungi. *Curr Opin Plant Biol* 2002; 5: 295–299.
- [125] De Lorenzo G, D’Ovidio R, Cervone F. The role of polygalacturonase-inhibiting proteins (PGIPs) in defense against pathogenic fungi. *Annu Rev Phytopathol* 2001; 39: 313–335.
- [126] Cervone F, Hahn MG, De Lorenzo G, Darvill A, Albersheim P. Host-Pathogen Interactions. *Plant Physiol* 1989; 90: 542–548.
- [127] Jones JD. Putting knowledge of plant disease resistance genes to work. *Curr Opin Plant Biol* 2001; 4: 281–287.
- [128] Kobe B, Kajava AV. The leucine-rich repeat as a protein recognition motif. *Curr Opin Struct Biol* 2001; 11: 725–732.
- [129] Di Matteo A, Federici L, Mattei B, Salvi G, Johnson KA, Savino C, De Lorenzo G, Tsernoglou D, Cervone F. The crystal structure of polygalacturonase-inhibiting protein (PGIP), a leucine-rich repeat protein involved in plant defence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10124–10128.

- [130] Kalunke RM, Tundo S, Benedetti M, Cervone F, De Lorenzo G, D'Ovidio R. An update on polygalacturonase-inhibiting protein (PGIP), a leucine-rich repeat protein that protects crop plants against pathogens. *Front Plant Sci* 2015; 20(6): 146. doi: 10.3389/fpls.2015.00146. eCollection 2015.
- [131] Kohorn BD, Kohorn SL. The cell wall-associated kinases, WAKs, as pectin receptors. *Front Plant Sci* 2012; 3:88. doi:10.3389/fpls.2012.00088.
- [132] Kohorn BD. Cell wall-associated kinases and pectin perception, *J Exp Bot* 2016; 67(2): 489–494, <https://doi.org/10.1093/jxb/erv467>.
- [133] Denoux C, Galletti R, Mammarella N, Gopalan S, Werck D, De Lorenzo G, Ferrari S, Ausubel FM, Dewdney J. Activation of defense response pathways by OGs and Flg22 elicitors in *Arabidopsis* seedlings. *Mol Plant* 2008; 1: 423–445.
- [134] Ferrari S, Savatin DV, Sicilia F, Gramegna G, Cervone F, Lorenzo GD. Oligogalacturonides: plant damage-associated molecular patterns and regulators of growth and development. *Front Plant Sci* 2013; 4: 49.
- [135] Benedetti M, Pontiggia D, Raggi S, Cheng Z, Scaloni F, Ferrari S, Ausubel FM, Cervone F, De Lorenzo G. Plant immunity triggered by engineered in vivo release of oligogalacturonides, damage-associated molecular patterns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 5533–5538.
- [136] Anderson EJ, Ali S, Byamukama E, Yen Y, Nepal MP. Disease Resistance Mechanisms in Plants. *Genes* 2018; 9: 339. doi:10.3390/genes9070339.
- [137] De Lorenzo G, Brutus A, Savatin DV, Sicilia F, Cervone F. Engineering plant resistance by constructing chimeric receptors that recognize damage-associated molecular patterns (DAMPs). *FEBS Lett* 2011; 585: 1521–1528.
- [138] Bellincampi D, Dipierro N, Salvi G, Cervone F, De Lorenzo G. Extracellular H₂O₂ induced by oligogalacturonides is not involved in the inhibition of the auxin-regulated rolB gene expression in tobacco leaf explants. *Plant Physiol* 2000; 122(4): 1379-1385.
- [139] Galletti R, Denoux C, Gambetta S, Dewdney J, Ausubel FM, De Lorenzo G, Ferrari S. The AtrbohD-mediated oxidative burst elicited by oligogalacturonides in *Arabidopsis* is dispensable for the activation of defense responses effective against *Botrytis cinerea*. *Plant Physiol* 2008; 148(3): 1695-706.
- [140] Mathieu Y, Kurkdijan A, Xia H, Guern J, Koller A, Spiro M, O'Neill M, Albersheim P, Darvill A. Membrane responses induced by oligogalacturonides in suspension-cultured tobacco cells. *Plant J* 1991; 1: 333–343.
- [141] Thain JF, Gubb IR, Wildon DC. Depolarization of tomato leaf cells by oligogalacturonide elicitors. *Plant Cell Environ* 1995; 18: 211–214.
- [142] Davis KR, Darvill AG, Albersheim P, Dell A. Host-Pathogen Interactions: XXIX. Oligogalacturonides Released from Sodium Polypectate by Endopolygalacturonic Acid Lyase Are Elicitors of Phytoalexins in Soybean. *Plant Physiol* 1986; 80(2): 568-77.

- [143] Aziz A, Heyraud A, Lambert B. Oligogalacturonide signal transduction, induction of defense-related responses and protection of grapevine against *Botrytis cinerea*. *Planta* 2004; 218(5): 767-74.
- [144] Ferrari S, Galletti R, Denoux C, De Lorenzo G, Ausubel FM, Dewdney J. Resistance to *Botrytis cinerea* induced in *Arabidopsis* by elicitors is independent of salicylic acid, ethylene, or jasmonate signaling but requires PHYTOALEXIN DEFICIENT3. *Plant Physiol* 2007; 144(1): 367-379.
- [145] Hematy K, Sado PE, Van Tuinen A, Rochange S, Desnos T, Balzergue S, Pelletier S, Renou JP, Hofte H. A receptor-like kinase mediates the response of *Arabidopsis* cells to the inhibition of cellulose synthesis. *Curr Biol* 2007; 17: 922–931.
- [146] Hematy K, Hofte H. Novel receptor kinases involved in growth regulation. *Curr Opin Plant Biol* 2008; 11: 321–328.
- [147] Guo H, Li L, Ye H, Yu X, Algreen A, Yin Y. Three related receptor-like kinases are required for optimal cell elongation in *Arabidopsis thaliana*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 7648–7653.
- [148] Guo H, Ye H, Li L, Yin Y. A family of receptor-like kinases are regulated by BES1 and involved in plant growth in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Signal Behav* 2009; 4: 784–786.
- [149] Miyazaki S, Murata T, Sakurai-Ozato N, Kubo M, Demura T, Fukuda H, Hasebe M. ANXUR1 and 2, sister genes to FERONIA/SIRENE, are male factors for coordinated fertilization. *Curr Biol* 2009; 19: 1327–1331.
- [150] Wolf S, van der Does D, Ladwig F, et al. A receptor-like protein mediates the response to pectin modification by activating brassinosteroid signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 15261–15266.
- [151] Haruta M, Sabat G, Stecker K, Minkoff BB, Sussman MR. A peptide hormone and its receptor protein kinase regulate plant cell expansion. *Science* 2014; 343: 408–411.
- [152] Shih HW, Miller ND, Dai C, Spalding EP, Monshausen GB. The receptor-like kinase FERONIA is required for mechanical signal transduction in *Arabidopsis* seedlings. *Curr Biol* 2014; 24: 1887–1892.
- [153] Wolf S, Hofte H. Growth control: a saga of cell walls, ros, and peptide receptors. *Plant Cell* 2014; 26: 1848–1856.
- [154] Gust AA, Pruitt R, Nürnberger T. Sensing danger: Key to activating plant immunity. *Trends Plant Sci* 2017; 22: 779–791.