

УДК 632.938:581.2

РОЗПІЗНАВАННЯ АТАК ПАТОГЕНІВ ІМУННИМИ СЕНСОРАМИ РОСЛИН ТА ІНІЦІАЦІЯ НИМИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

С.М. ШАМРАЙ

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, біологічний факультет, кафедра мікології та фітоімунології, пл. Свободи, 4, Харків, Україна, 61022

E-mail: serhii.shamrai@karazin.ua

У рослин відсутні спеціалізовані мобільні імунні клітини. Натомість кожна рослинна клітина може розпізнати атаку патогенів та активувати ефективну імунну відповідь. Захист від патогенних мікроорганізмів і шкідників ґрунтується на системі виявлення ознак небезпеки. Джерелом сигналів небезпеки можуть бути патоген, або сама рослина-хазяїн. Вроджена імунна система рослин реагує на зараження на двох рівнях. Перший рівень розпізнає і реагує на молекулярні патерни, загальні для великих груп потенційних патогенів. Розпізнавання цих патернів за допомогою рецепторів, що розпізнають патерни (PRR), локалізованих на плазматичній мембрані, призводить до імунної відповіді, викликаній патернами (PTI). Другий рівень реагує на фактори вірулентності (ефектори) патогенних мікроорганізмів безпосередньо або через їх вплив на господаря. Виявлення ефекторів збудника за допомогою внутрішньоклітинних або локалізованих у плазматичній мембрані рецепторів (ERR) призводить до активації імунних реакцій, викликаних ефекторами (ETI). У статті обговорюється поточна інформація про механізми, за допомогою яких ці рецептори сприймають патерни і ефектори патогенів та ініціюють імунну відповідь. Нові уявлення про будову та функцію рослинних імунних рецепторів породили зміни в нашому розумінні PTI та ETI і взаємодії між ними. Незважаючи на варіювання інтенсивності та тривалості імунних відповідей, спричинених різними молекулярними патернами або ефекторами збудників підчас PTI та ETI, імунні сенсори, локалізовані в плазматичній мембрані або цитоплазмі, активують аналогічні молекулярні події, такі як активація MAP-кіназ, синтез видів активно кисню, приплив іонів кальцію тощо, що вказує на те, що імунні сигнали, ініційовані на плазматичній мембрані або в цитоплаз-

мі, сходяться в спадних точках. Незважаючи на значний прогрес у нашому розумінні функціонування рослинних імунних сенсорів за останні роки, багато важливих питань залишаються без відповіді і вимагають подальших досліджень.

Ключові слова: імунна система рослин, патерни, ефектори, білки стійкості рослин, NLR, NB-LRR, рецептор-подібні кінази, рецептор-подібні білки, викликаний патернами імунітет, викликаний ефекторами імунітет.

Вступ. Рослини не мають спеціалізованої імунної системи і мобільних імунних сенсорів. Проте, у відповідь на вторгнення потенційно фітопатогенних організмів вони активують ефективні захисні реакції вродженого імунітету і набувають більш-менш тривалу «пам'ять» про атаку патогену. Стратегія захисту рослин ґрунтується на тому, що практично кожна клітина рослини експресує низку імунних сенсорів, здатних розпізнати патогенів та ініціювати імунну відповідь, а імунні сигнали на великі відстані можуть передаватися по флоемі (Spoel, Dong, 2012). Отже, при потребі практично кожна клітина рослини може функціонувати як клітина імунної системи.

Система вродженого імунітету рослин, як і у Metazoa, виявляє присутність потенційно патогенних організмів за появою певних молекул, які є сигналами небезпеки. Джерелом таких молекул можуть бути патогени (екзогенні сигнали) або самі рослини (ендогенні сигнали). Розпізнавання цих сигналів здійснюють рецептори — імунні сенсори, які при активації

© С.М. ШАМРАЙ, 2022

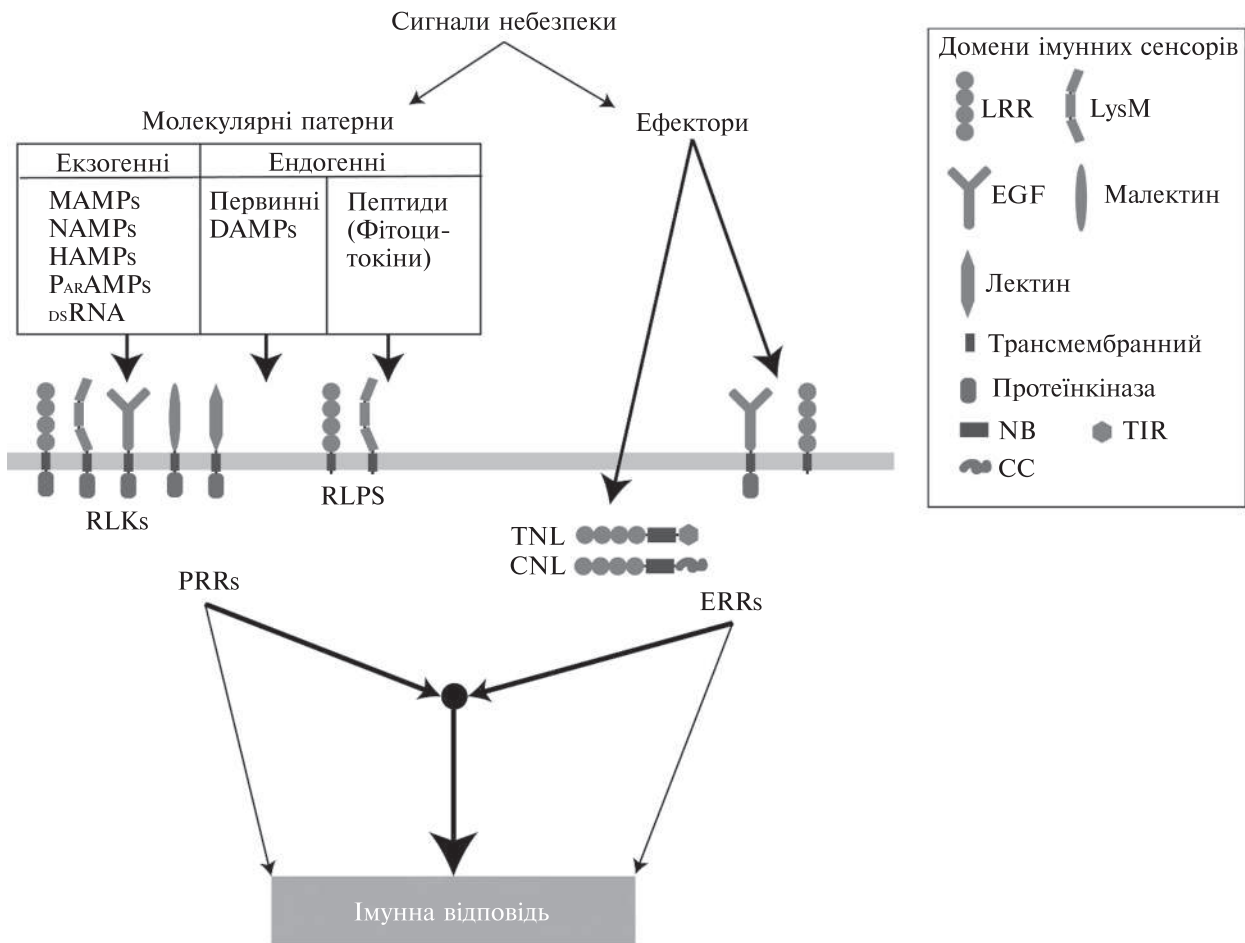


Рис. 1. Імунні сенсори рослин запускають захисні реакції після появи сигналів небезпеки. Молекулярні патерни ініціюють базальний імунітет. Ефектори, які розпізнаються білками стійкості рослин, ініціюють імунітет, який викликається ефекторами. Спадні шляхи передачі сигналів сходяться в деяких точках (умовно показано чорним колом на початку спрямованої вниз стрілки), хоча інші сигнальні шляхи можуть бути унікальними для кожного рівня імунітету рослин (показано тонкими стрілками, що не сходяться). Позначення: патерни: DAMPs – асоційовані з пошкодженням молекулярні патерни; dsRNA – дволанцюгова РНК; HAMPs – асоційовані з шкідниками молекулярні патерни; MAMPs – соційовані з мікроорганізмами молекулярні патерни; NAMPs – асоційовані з нематодами молекулярні патерни; PaRAMPs – асоційовані з паразитичними рослинами молекулярні патерни. Імунні сенсори: ERRs – рецептори, що розпізнають ефектори; PRRs – рецептори, що розпізнають патерни; RLKs – рецептор-подібні кінрази; RLPs – рецептор-подібні білки; TNL і CNL – білки стійкості рослин з доменами TIR і CC відповідно. Домени імунних сенсорів: CC – суперспіральний; EGF – гомологічний епідермального фактору росту; LRR – збагачених лейцином повторів; LysM – лізиновий мотив; NB – зв’язування нуклеотиду; TIR – з гомологією цитоплазматичним доменам білка Toll дрозофіли і рецептора інтерлейкіну-1 ссавців

запускають захисні реакції (Gust et al, 2017) (рис. 1).

На початку 2000-х років J. Jones і J. Dangl для взаємодії рослин і фітопатогенних організмів запропонували модель «зигзаг» (Jones, Dangl, 2006). В цій моделі в залежності від типу

сигналів, що сприймаються, виділяють два рівня активного захисту рослини. Перший рівень – базальний імунітет – викликається відносно консервативними екзогенними молекулярними патернами патогенних організмів, або ендогенними молекулярними патернами рослини,

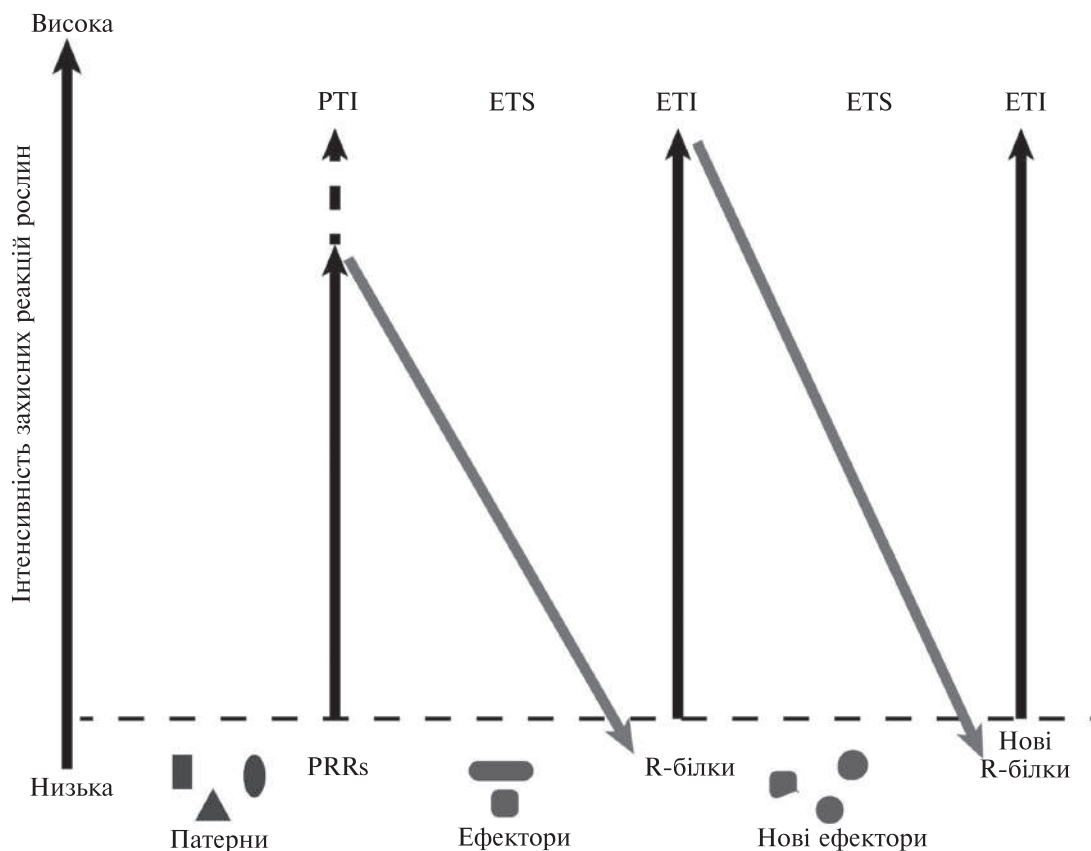


Рис. 2. Модель «зигзаг» взаємодії рослин і фітопатогенних організмів. Коли потенціальний патоген намагається потрапити в рослину, з'являються екзогенні та ендогенні молекулярні патерни, які розпізнаються PRRs, що запускають першу імунну відповідь (базальний імунітет). Адаптовані патогени виділяють ефектори, які так чи інакше пригнічують захисні реакції базального імунітету і викликають стан сприйнятливості. У відповідь на це у рослин з'являються білки стійкості, які розпізнають присутність ефекторів і запускають імунні реакції. Патогени можуть виділяти нові та/або змінені ефектори, які перестають розпізнаватися наявними білками стійкості і роблять рослину знову сприйнятливою. У свою чергу, у рослин з'являються нові білки стійкості, які розпізнають присутність нових ефекторів і знову запускають імунну відповідь («гонки озброєнь» господар-патоген). Часто (але не завжди), реакції PTI менш інтенсивні у порівнянні з реакціями ETI, що показано штрихами на стрілці PTI. Позначення: PRRs – рецептори, що розпізнають патерни; PTI – імунітет, що викликається патернами; ETS – індукована ефекторами сприйнятливість; ETI – імунітет, що викликається ефекторами; R-білки – білки стійкості рослин

які з'являються у відповідь на атаку патогену. Базальний імунітет називають також імунітетом, що викликається патернами (pattern-triggered immunity, PTI) (Shamrai, 2014; Choi, Klesig, 2016).

У випадку патогенів, які в нормі не паразитують на даному виді рослин, тобто для яких ця рослина не є господарем, реакції PTI успішно перешкоджають поширенню патогену, не дозволяючи йому паразитувати в/на рослині. Однак адаптовані до конкретних ви-

дів рослин фітопатогенні організми вводять в рослину білкові ефектори, які здатні тим чи іншим чином пригнічувати PTI. Ефектори роблять рослину сприйнятливою до патогену (effector triggered susceptibility, ETS).

У відповідь на це рослини в процесі еволюції виробили другу лінію активного захисту – здатність розпізнавати присутність ефекторів патогенів як сигнали небезпеки та ініціювати імунітет, який викликається ефекторами патогенів (effector-triggered immunity, ETI) (Boller,

Felix, 2009; Spoel, Dong, 2012; Peng et al, 2018). Присутність ефекторів розпізнають рецептори, історично звані білками стійкості рослин (R-білками). У патогенів можуть з'являтися нові ефектори, здатні уникати розпізнавання або придушувати ЕТІ рослин; в свою чергу у рослин можуть розвиватися нові білки стійкості, здатні розпізнати нові ефектори патогенів (рис. 2).

Відмінності між РТІ і ЕТІ полягають не тільки в типах сигналів, що сприймаються, але і в типах імунних сенсорів – рецепторів, які розпізнають сигнали небезпеки. Рецептори, що розпізнають патерни (pattern recognition receptors, PRRs), мають позаклітинну сенсорну ділянку. Залежно від структури їх відносять або до рецептор-подібних киназ (receptor-like kinases, RLKs), які мають цитоплазматичний киназний домен, або до рецептор-подібних білків (receptor-like proteins, RLPs), які не мають цитоплазматичного сигнального домена (Saijo et al, 2018; Yun et al, 2018). З іншого боку, значна більшість рецепторів, які розпізнають присутність ефекторів патогенів (effector recognition receptors, ERRs), є внутрішньоклітинними і представлені мультидоменними білками, що містять сайт зв'язування нуклеотидів і ділянку збагачених лейцином повторів (Jones, 2001; Głowacki et al, 2011; Peng et al, 2018).

Хоча модель «зигзаг» в основному дієва і широко використовується, вона має певні обмеження і не охоплює деякі випадки імунітету рослин, коли немає ясної відмінності між РТІ і ЕТІ або патернами і ефекторами. Наприклад, деякі ефектори, що виділяються мікроорганізмами, знаходяться в апопласті і розпізнаються рецепторами з позаклітинними доменами, які за структурою відповідні PRRs, але не ERRs (Schellenberger et al, 2019; Kanyuka, Rudd, 2019).

Щоб усунути обмеження і невідповідності моделі «зигзаг», нещодавно були запропоновані альтернативні концепції імунітету рослин, засновані на розпізнаванні проникнення патогенів за допомогою патернів інвазії (invasion patterns, IP), які включають всі молекули патогенів або рослин. Тому IPs охоплюють ендogenous і екзогенні патерни, ефектори, а також будь-які інші еволюційно консервативні або варіабельні молекули мікробного або рослинного походження, які сприймаються росли-

ною як небезпека незалежно від їх походження або їх потенційної функції (Schellenberger et al, 2019).

У цих моделях IPs сприймаються IP-рецепторами (IPRs). IPRs поділяють або на імунні рецептори на клітинній поверхні (CSIRs, синонімічні PRRs), які включають RLKs і RLPs, або на внутрішньоклітинні імунні рецептори (IIRs), в основному синонімічні ERRs (Kanyuka, Rudd, 2019).

Однак модель «зигзаг» є зручною концептуальною моделлю, яка добре працює в більшості випадків. Вона не забороняє існування позаклітинних ефекторів і білків стійкості, які мають позаклітинні домени. Розпізнавані патерни, як екзогенні, так і ендogenous, є більш-менш консервативними і завжди присутні у патогенів або рослин. В той же час ефектори секретуються патогенами або вводяться ними безпосередньо у клітини рослин, дуже мінливі і можуть взагалі перестати експресуватися. Тому об'єднувати їх в одну категорію IPs навряд чи доречно. Нарешті, у випадку імунітету, що викликається ефекторами, генетично спостерігається взаємодія «ген-на-ген» (див. нижче), яка відсутня при імунітеті, що викликається патернами. Таким чином, модель «зигзаг» більш адекватно описує взаємодії патогенів з рослинами в порівнянні з альтернативними моделями. З цієї причини в цій роботі будуть використовуватися термінологія і концепції, які лежать в основі саме цієї моделі.

Метою даної роботи є огляд сучасних наукових даних, присвячених розумінню молекулярної організації та активації імунних сенсорів рослин, які розпізнають вторгнення патогенів.

Вичерпні списки охарактеризованих на даний момент патернів та їх рецепторів, ефекторів і білків стійкості наявні в останніх оглядах, наприклад Noman et al, 2019; Abdul Malik et al, 2020; Bentham et al, 2020, Sun et al, 2020 і в цій роботі наводяться не будуть.

Патерни, що викликають базальний імунітет, і їх рецептори. Як було зазначено вище, молекулярні сигнатури (патерни), що розпізнаються PRRs, можуть бути екзогенними і ендogenousними (рис. 1).

У випадку екзогенних патернів потенційно небезпечні агенти розпізнаються за появою

молекул або частин молекул, які відсутні у рослин і свідчать про появу «не свого». Такі патерни асоційовані з усіма групами патогенів та шкідників, що мешкають на рослинах: з мікроорганізмами (Microbe-Associated Molecular Patterns, MAMPs), з фітопатогенними нематодами (Nematode-Associated Molecular Patterns, NAMPs), з комахами-шкідниками (Herbivore-Associated Molecular Patterns, HAMPs), з паразитичними рослинами (Parasitic Plant-Associated Patterns, ParAMP) (Choi, Klessig, 2016; Saucet, Shirasu, 2016; Basu et al, 2017; Gust et al, 2017). Молекулярними патернами, асоційованими з фітопатогенними вірусами, є дволанцюгові РНК (Niehl et al, 2016). У типовому випадку мінімальною структурною одиницею, достатньою для активації імунної відповіді, є частина молекули патерна (епітоп). Наприклад, прототипом MAMPs в царині імунітету рослин є бактеріальний флагелін, у якого епітопом є пептид flg22, що містить 22 амінокислоти (Felix et al, 1999).

Ендогенні патерни з'являються в рослинах у відповідь на ураження патогенами та пошкодження шкідниками, тобто асоційовані з ушкодженнями (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs) (Shamrai, 2014; Bartels, Boller, 2015). А. Gust та співавтори (Gust et al, 2017) поділяють їх на первинні і вторинні. Первинні ендогенні патерни, або «класичні» DAMPs, вивільняються пасивно і не вимагають біосинтезу, процесінгу або секреції неушкодженими клітинами. Шкідники, що харчуються на рослинах, механічно та/або хімічно ушкоджують рослинні тканини, мікробні патогени руйнують тканини рослин гідролітичними ферментами. Таким чином у апопласті рослин з'являються фрагменти поліцукрів клітинної стінки, інші асоційовані з клітинною стінкою молекули; також в апопласт виходить вміст зруйнованих клітин, зокрема з'являються позаклітинні АТФ, НАД⁺, ДНК тощо. Крім того, при ушкодженні рослини виділяють летючі органічні сполуки (Gust et al, 2017; Hou et al, 2019; Ferrusquina-Jiménez et al, 2020).

Вторинні ендогенні патерни є пептидами рослин, що модулюють імунну відповідь (Bartels, Boller, 2015; Gust et al, 2017; Hou et al, 2019). У типовому випадку ці білки синтезуються як великі пропротеїни, які зазнають процесінгу

за допомогою протеолітичного розщеплення і виділяються клітинами при пошкодженні, обробці іншими патернами або атаці патогенів. Першим серед таких пептидів було виявлено системін, який зустрічається в томатах. Системін являє собою поліпептид з 18 амінокислот, котрий утворюється при пошкодженні або нападі шкідників, з попередника просистеміну, який складається з 200 амінокислот. У процесінгу системіну беруть участь фітоспази – аспарат-специфічні протеази рослин родини субтілаз (Beloshistov et al, 2018). Наразі крім системіну ідентифіковано багато інших пептидів, які виділяються у відповідь на пошкодження або атаки патогенів та ініціюють імунну відповідь рослин, наприклад пептиди AtPer арабидопсиса (Gust et al, 2017; Hou et al, 2019).

Рослини продукують значну кількість пептидів, що секретуються, які пов'язані з регулюванням росту і розвитку. Оскільки вони ефективні в низьких концентраціях і розпізнаються специфічними рецепторами, їх розглядають як пептидні гормони (Motomitsu et al, 2015). Однак системін і інші пов'язані з імунною відповіддю рослин пептиди функціонально відповідають цитокінам тварин. Цитокіни, які відіграють роль у захисті господаря, називають імунomodуючими агентами, а не пептидними гормонами (Turner et al, 2014). Це обумовлено тим, що вони не виробляються і не секретуються спеціалізованими залозами або тканинами, але продукуються безліччю типів імунних клітин тварин. Вони володіють деякими ознаками, загальними з вторинними ендогенними сигналами рослин (синтезуються у відповідь на патерни патогенів або первинні DAMPs, синтезуються у вигляді пропротеїнів, розпізнаються специфічними рецепторами тощо). Така схожість, на думку А. Gust і співавторів (Gust et al, 2017), забезпечує достатньо доказів для згадки імунomodуючих пептидів рослин як цитокінів рослин (фітоцитокінів), які функціонально відповідають цитокінам Metazoa.

Вище було зазначено, що рецептори базального імунітету поділяють на рецептор-подібні кінази і рецептор-подібні білки. Також PRRs рослин розподіляють на підставі природи позаклітинного сенсорного домену (рис.

1). Рецептори, що містять ділянку збагачених лейцином повторів (LRR) переважно розпізнають білки або пептиди, такі як флагелін або фактор елонгації Tu (EF-Tu) бактерій, або ж вторинні ендogenous пептидні патерни рослин. Рецептори з лізиновим мотивом (LysM) зв'язують ліганди вуглеводної природи, наприклад хітин грибів або пептидоглюкани бактерій. Рецептори з доменом лектинів розпізнають позаклітинну АТФ або бактеріальні ліпополісахариди. Позаклітинні рецепторні домени, подібні епідермальному фактору росту (EGF) розпізнають олігогалактуроніди – похідні клітинних стінок рослин (Couto, Zipfel, 2016; Gust et al, 2017; Kanyuka, Rudd, 2019).

Деякі з PRRs зустрічаються у багатьох рослин. Наприклад, у бактеріального флагеліна епітопом є пептид flg22, що містить 22 амінокислоти (Felix et al, 1999). У рослин *Arabidopsis thaliana* рецептором flg22 є трансмембранна протеїнкіназа FLS2 (FLAGELLIN SENSING 2) (Gymez-Gymez, Boller, 2000). Ортологи FLS2 (і рецепція flg22) повсюдно поширені у вищих рослин (Boller, Felix, 2009).

Інші PRRs є унікальними для окремих родин рослин. Наприклад, бактеріальний фактор елонгації EF-Tu є MAMP для рослин родини *Brassicaceae*. Його епітоп N-термінальний ацетильований пептид elf18 розпізнається рецептором EFR (EF TU RECEPTOR) (Zipfel et al, 2006). У рослин інших родин відсутні гомологи EFR, і elf18 не викликає імунної відповіді.

Ініціювання імунного сигналу PRRs. Розпізнавання сигналу небезпеки і активація рецептора відбувається через безпосереднє зв'язування патернів з позаклітинними рецепторними доменами імунних сенсорів базального імунітету (Kanyuka, Rudd, 2019). PRRs, як RLKs, так і RLPs, після зв'язування з лігандом (патерном) утворюють динамічні комплекси з регуляторними рецепторними кіназами в плазматичній мембрані для ініціювання передачі імунних сигналів. Наприклад, рецепторні кінази з позаклітинним доменом збагачених лейцином повторів (LRR-типу) арабидопсиса FLS2, EFR, PEPR1 і PEPR2, які розпізнають бактеріальний флагелін, EF Tu і ендogenous пептиди AtPer1 і AtPer2 відповідно, всі асоційовані з регуляторною рецепторною

кіназою LRR-типу BAK1 (BRI1-ASSOCIATED RECEPTOR KINASE 1) (також відомою як SERK3) і з іншими рецепторними кіназами соматичного ембріогенезу SERKs (SOMATIC EMBRYOGENESIS RECEPTOR KINASES) (Shamrai, 2014; Couto, Zipfel, 2016) (рис. 3).

BAK1 по суті є корецептором для FLS2 в розпізнаванні пептиду flg22. Пептид діє як «молекулярний клей», пов'язуючи позаклітинні домени FLS2 і BAK1 (Sun et al, 2013). Гетеродимеризація FLS2-BAK1 відбувається майже миттєво після додавання flg22. Це може викликати припущення, що у арабидопсиса FLS2 і BAK1 могли б бути присутніми в попередньо зібраних комплексах на плазматичній мембрані, проте докази цього не були виявлені (Couto, Zipfel, 2016).

FLS2 і BAK1 через кілька хвилин після початкової гетеродимеризації, викликані flg22, реорганізуються в мультимерні комплекси, але біологічне значення цих більших комплексів залишається нез'ясованим (Couto, Zipfel, 2016).

У рецептор-подібних білків (RLPs) відсутній цитоплазматичний сигнальний кіназний домен, і таким чином існує потреба в додатковому білку з відповідною активністю. RLPs LRR-типу конститутивно асоційовані з SOBIR1 (SUPPRESSOR BIR1-1) або SOBIR1-подібними кіназами, утворюючи бімолекулярний еквівалент рецепторної кінази. Після зв'язування ліганду, комплекс RLP-SOBIR1 рекрутує BAK1 або інші SERKs (Van Der Burgh et al, 2019).

Подібно BAK1 для рецепторів LRR-типу, напевно аналогічну роль для рецепторів з лізиновим мотивом (LysM-типу) грає CERK1 (CHITIN ELICITOR RECEPTOR KINASE 1). Рецептор-подібний білок риса LysM-типу SEViP (CHITIN ELICITOR-BINDING PROTEIN) при зв'язуванні хітину утворює гомодимер, після чого відбувається гетеродимеризація з CERK1. Два інших RLP риса, LYP4 і LYP6, є рецепторами хітину і пептидогліканів, тобто мають подвійну специфічність. Вони також асоціюються з CERK1 риса ліганд-залежним чином (Couto, Zipfel, 2016).

У рослин арабидопсиса вважали, що білок CERK1 є єдиним рецептором хітину, тому що при обробці хітином відбувається його гомодимеризація. Однак пізніше з'ясувалося,

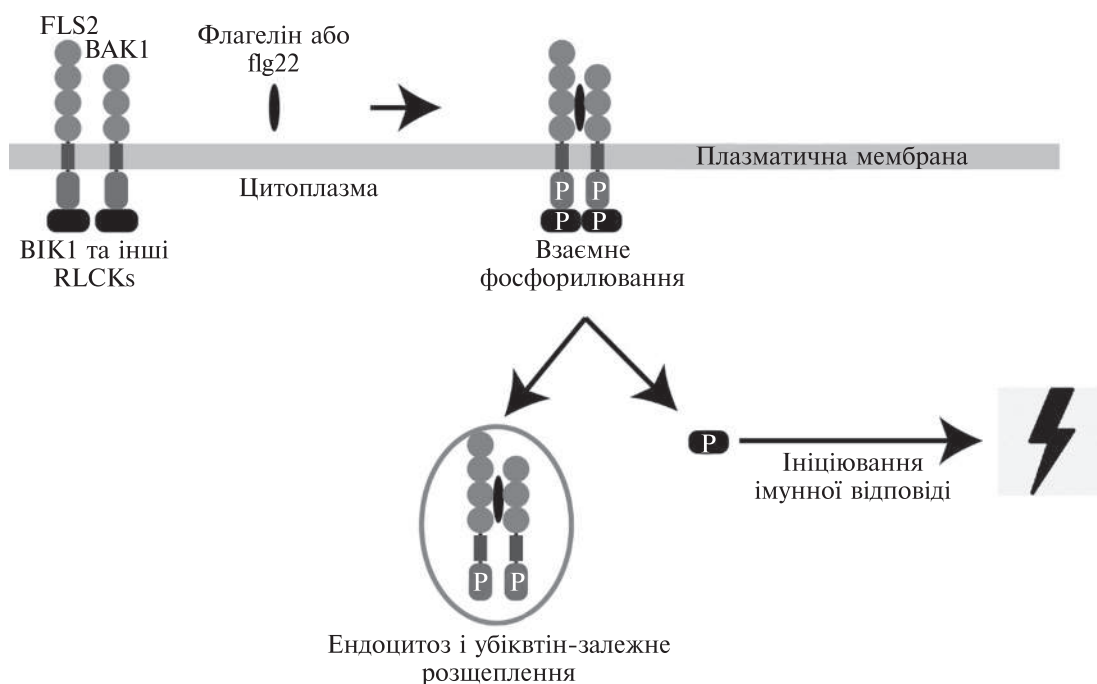


Рис. 3. Ініціювання імунної відповіді рецептором FLS2 арабидопсиса. В не активованому стані FLS2 утворює рецепторний комплекс з BIK1 і іншими кіназами RLCKs. Рецептор-подібна киназа BAK1 також взаємодіє з кіназою BIK1 і двома спорідненими E3 убіквітин-лігазами PUB12 і PUB13 (на малюнку не показані). Після зв'язування flg22 практично відразу відбувається взаємодія рецепторного комплексу FLS2 і кінази BAK1 (і можливо з іншими кіназами родини SERK) і події взаємного фосфорилування кіназ. BAK1 також фосфорилує убіквітин-лігази. Далі BIK1 та інші кінази RLCKs відокремлюються від рецепторного комплексу і ініціюють шляхи передавання сигналів імунної відповіді. FLS2 і ймовірно BAK1 зазнають поліубіквітінації і деградації в протеасомі. На рисунку споріднені білки RLCKs позначені одним значком задля спрощення. Позначення: FLS2 – рецептор флагеліна, BAK1 – регуляторна рецепторна киназа, BIK1 – цитоплазматична рецептор-подібна киназа, RLCKs – цитоплазматичні рецептор-подібні кінази, flg22 – пептид (епітоп), через який розпізнається бактеріальний флагелін. Літерою P позначене фосфорилування кіназ. Крім FLS2, BAK1 подібним чином рекрутується в комплекс PEPR1-AtPer1. Отже, білки SERKs утворюють мультимерні комплекси з багатьма (якщо не з усіма) RLKs і RLPs, які містять сенсорну ділянку LRR-типу, незалежно від того, чи беруть вони участі в імунітеті або в процесах росту і розвитку (Couto, Zipfel, 2016; Chakraborty et al, 2019). SERKs можуть часто виступати в якості корецепторів, і зв'язок з основним ліганд-зв'язуючим рецептором забезпечується самим лігандом. Але можуть існувати й інші механізми рекрутування SERKs. Наприклад, зв'язування з лігандом може індукувати алостеричні модифікації на поверхні рецептора, які забезпечують подальше рекрутування SERKs. У рослин риза рецепторна киназа LRR-типу XA21 конститутивно зв'язана з SERK2, ортологом BAK1 арабидопсиса (Couto, Zipfel, 2016)

що рецептор-подібна киназа Lys-M-типу LYK5 проявляє більш високу спорідненість до хітину, ніж CERK1, і необхідна для імунної відповіді на обробку хітином. LYK5 утворює залежний від хітину комплекс з CERK1 (Couto, Zipfel, 2016), хоча і залишається не до кінця зрозумілим, чи організовуються LYK5 і CERK1 арабидопсиса в рецепторну систему, подібну CEVp і CERK1 риза.

Таким чином, рекрутування регуляторних рецепторних кіназ визначається типом рецепторного домену PRRs. Відповідно, киназа BAK1 не є необхідною для імунних відповідей, що запускаються хітином, тоді як CERK1 не бере участі в flg22-опосередкованій імунній реакції. Заслугує на згадку, що ані BAK1, ані CERK1 не є необхідними для передачі імунного сигналу рецептора ліпопротеїну LORE

(LIPOOLIGOSACCHARIDE-SPECIFIC REDUCED ELICITATION) арабидопсиса, який має рецепторний домен лектинового типу (Ranf et al, 2015). Можливо, цей рецептор взаємодіє з ще невідомими корецепторами.

Після зв'язуванні ліганду (патерна), PRRs рослин рекрутують рецептор-подібні цитоплазматичні кінази RLCKs (RECEPTOR-LIKE CYTOPLASMIC KINASES), які забезпечують зв'язок між сприйняттям позаклітинного ліганду і передачею низхідних сигналів (Shamrai, 2014; Couto, Zipfel, 2016). RLCKs є субстратами для рецепторних комплексів PRRs. Найкраще вивченим прикладом є BIK1 (BOTRYTIS-INDUCED KINASE 1), член субродини VII RLCKs арабидопсиса. BIK1 формує комплекси з FLS2 і BAK1 *in vivo* та *in vitro*. Після активації FLS2 флагеліном або пептидом flg22, як було сказано вище, BAK1 формує комплекс з FLS2 і фосфорилує BIK1. Після цього відбувається трансфосфорилування, при якому вже BIK1 фосфорилує FLS2 і BAK1. Після подій фосфорилування BIK1 і інші RLCKs, напевно, від'єднується від рецепторного комплексу. Активовані PRRs зазнають ендоцитоз і далі руйнуються убіквітин-залежним способом. У свою чергу, RLCKs, що відокремились, ініціюють імунну відповідь (рис. 3) (Shamrai, 2014; Couto, Zipfel, 2016; Claus et al, 2018; NA et al, 2020).

BIK1 і близькоспоріднені білки PBLs (PBS-LIKE KINASE) також необхідні для активації імунних відповідей, що запускаються elf18, AtPep1 і хітином. Ймовірно, вони є точкою ранньої конвергенції для сигнальних шляхів, опосередкованих різними PRRs (Shamrai, 2014; Couto, Zipfel, 2016).

Є приклади інших численних RLCKs рослин, які опосередковують імунні відповіді, що запускаються різними патернами. Напевно, завдяки великій кількості RLCKs, які різняться з точки зору їх спорідненості до різних PRRs і можуть активувати різні гілки передачі сигналів в імунитеті, що викликається патернами, базальний імунитет рослин є надійною і гнучкою системою, яка ініціюється в потрібний час і з необхідною інтенсивністю (Couto, Zipfel, 2016).

Сприйняття патернів за участю локалізованих в плазматичній мембрані білків-рецеп-

торів викликає зміни структури нанодоменів (мікродоменів, ліпідних рафтів) плазматичної мембрани, завдяки чому виникають сигнальні білкові хаби, які об'єднують відповідні для конкретної ситуації рецептори (Ott 2017; Cassim et al, 2019; Schellenberger et al, 2019). Однак у механізмі формуванні цих структур плазматичної мембрани ще залишається багато нез'ясованого.

Рецептори, що розпізнають присутність ефекторів. Історично склалося так, що саме ці білки рослин називають «білками стійкості» (R-білками), а гени, що кодують ці білки – «генами стійкості» (R-генами). Хоча це є не зовсім коректним, оскільки зі стійкістю рослин пов'язані і інші численні білки (наприклад, ті ж PRRs), все ж така термінологія є сталою. Генетично взаємодія білків стійкості з ефекторами відображається у виявленій Н.Н. Флог взаємодії «ген-на-ген» (Flog, 1971). Відповідно до неї, рослина стійка тоді, коли в ній експресується певний білок стійкості, а патоген експресує ефектор (білок авірулентності за первинною термінологією), присутність якого специфічно розпізнається даним білком стійкості. Тобто гени, які кодують ці білки (стійкості рослини і авірулентності патогену) є в певному сенсі комплементарними. Однак зараз стало очевидно, що класична модель «ген-на-ген» («один-на-один») повинна бути доповнена моделями «багато-на-один», «один-на-багато» і «багато-на-багато», тому що один білок стійкості може розпізнавати більше ніж одного ефектора, а один ефектор може розпізнаватися більш ніж одним білком стійкості (Hou et al, 2013).

Значна більшість білків стійкості рослин є внутрішньоклітинними мультидоменними білками, що містять домен зв'язування нуклеотидів і домен збагачених лейцином повторів. Ці білки позначають як NLRs (nucleotide-binding, leucine-rich repeat). У науковій літературі їх називають також NBS-LRR, NBARC-LRR і NB-LRR (Jones, 2001; Głowacki et al, 2011; Sun et al, 2020). У типовому випадку NLRs рослин складаються з трьох доменів: С-термінального домену збагачених лейцином повторів (LRR), центрального домену зв'язування нуклеотиду (NB) і N-термінальних суперспіральних домену CC (coiled-coil) або домену з

гомологією цитоплазматичним доменам TOLL-подібних рецепторів тварин (білка TOLL дрозофіли і рецептора інтерлейкіну-1 ссавців), званого доменом TIR (Toll/interleukin 1 receptor). На підставі структури амінотермінального домену білки стійкості рослин позначають відповідно, як CC-NB-LRR або CNL, і TIR-NB-LRR або TNL (Takken, Tameling, 2009; Sun et al, 2020).

За варіацією у послідовності амінокислот домен TIR поділяють на дві субродини – TIR1 і TIR2. У деяких білків CNL суперспіральний домен має особливу структуру, таку ж як у подібного домену білка стійкості RPW8 арабідопсиса. Такі білки стійкості позначають як CC_R-NB-LRR або RNL (Tamborski, Krasileva, 2020).

Цікаво, що CNLs у великій кількості присутні у дводольних і однодольних рослин, однак білки TNLs у однодольних рослин зустрічаються вкрай нечасто, і мають тільки домен TIR2 (Głowacki et al, 2011 року; Kim et al, 2012; Tamborski, Krasileva, 2020).

Заслугує на особливу увагу, що домен зв'язування нуклеотидів (NB) R-білків рослин має найбільш високу гомологію сайтам зв'язування нуклеотидів ефекторів імунної відповіді і загибелі клітин у тварин – білків CED-4 нематод і Araf-1 людини. У зв'язку з цим домен NB білків стійкості рослин часто називають доменом NB-ARC (nucleotide-binding, Araf-1, R proteins, CED-4). Білки рослин NBLs разом з Araf-1 і CED-4 формують субродину NB-ARC в родині STAND (Signal Transduction ATPases with Numerous Domains) нуклеотид-трифосфатаз. Білки STAND функціонують як молекулярні перемикачі, регулюючи клітинні відповіді за допомогою залежних від нуклеотиду конформаційних змін (Lukasik, Takken, 2009; Takken, Tameling 2009).

Білки стійкості рослин можуть не мати всіх канонічних доменів. Наприклад, вони можуть містити тільки домени TIR або RPW8. Також в структурі білків стійкості можуть бути присутніми додаткові домени: NLS (nuclear localization signal) – сигнал ядерної локалізації, WRKY – домен з гомологією факторам транскрипції родини WRKY, SD (solanaceous domain) – домен пасльонових, BED (BEAF/DREAF zinc finger domain) – ДНК-зв'язуючий

домен типу «цинкові пальці» тощо (Głowacki et al, 2011, Gururani et al, 2012; Tamborski, Krasileva, 2020).

Білки стійкості рослин взаємодіють з численними білками клітини, які беруть участь в контролі накопичення, належного згортання і регуляції активації білків NBL. Зокрема, низка білків стійкості формує консервативний комплекс з шаперонами, в який входить білок теплового шоку 90 (HSP90) і його кошаперони RAR1 і SGT (Lukasik, Takken, 2009; Kadota et al, 2010; Elmore et al, 2011). Шаперони забезпечують правильне згортання білків стійкості, запобігаючи їх випадковій активації.

Кінцевим результатом імунних реакцій рослин зазвичай (хоча і не завжди) є локалізована запрограмована загибель клітин, надчутлива відповідь (Jones, Dangl, 2006). Очевидно, випадкова активація білків стійкості і відповідно загибель клітин (автоімунність) буде несприятливим для рослини явищем. При відсутності патогенів білки стійкості містять в домені зв'язування нуклеотиду АДФ і знаходяться в автоінгібованому стані. Наприклад, у білків Rx картоплі і ZAR1 арабідопсиса, ключову роль відіграє взаємодія між N-термінальною частиною регіону збагачених лейцином повторів і доменом NB-ARC, між якими виявлені множинні точки внутрішньомолекулярного контакту (Lukasik, Takken 2009; Takken, Tameling 2009; Tamborski, Krasileva, 2020). Обмін доменами між Rx і його паралогом Gra2 дозволив встановити, що домени білка стійкості повинні бути «підігнані» один до одного: при поєднанні невідповідних доменів в одному білку автоінгібування знімається і надчутлива відповідь спостерігається за відсутності патогену (Lukasik, Takken 2009).

Білки NLR рослин в загальному випадку підрозділяються на дві групи: сенсорні NLRs, які розпізнають присутність ефекторів, і хелперні (допоміжні) NLRs, які потрібні для подальшої активації імунної відповіді (Tamborski, Krasileva, 2020). У деяких випадках NLRs працюють у парі, що складається з сенсорного і хелперного білків, які генетично пов'язані. У такій специфічній парі білків NLR-сенсор взаємодіє з ко-регульованим партнерським NLR-екзекутором, утворюючи сигнальний комплекс. L.M. Jubic і співавтори (Jubic et al, 2019) вва-

жають, що білок-екзекутор в такій парі не належить до хелперних.

Хелперні білки необхідні для активації сигналу різних сенсорних NLRs. Хелперними білками є білки RNL (CC_R-NB-LRR) (Tamborski, Krasileva, 2020). Хелперні NLRs в шляху передавання імунного сигналу функціонують нижче (downstream) сенсорних NLRs, але подробиці механізму їх дії наразі залишаються в основному невідомими (Jubic et al, 2019).

Заслугує на згадку, що у пасльонових рослин виявлено родину хелперних CNL-білків NRC (NLR protein required for hypersensitive response (HR)-associated cell death), які необхідні для функціонування низки сенсорних білків NLRs (Wu et al. 2017). Принаймні один білок цієї родини, SINRC4a, є позитивним регулятором базального імунітету, що викликається PRR-рецептором томатів LeEix2, який розпізнає ксиланазу Eix, котра виділяється грибами (Leibman-Markus et al, 2018). Таким чином, хелперні NLRs можуть являти собою одну з ділянок конвергенції сигналів PTI і ETI.

Розпізнавання ефекторів і активація білків стійкості. Білки NBLs розпізнають присутність ефекторів безпосередньо або опосередковано, використовуючи різні стратегії (Cesari, 2018) (рис. 4).

Для деяких ефекторів було показано безпосередню взаємодію білок стійкості/ефектор, наприклад, для білків стійкості льону і ефекторів збудника іржі льону (Ellis et al, 2007).

Однак в більшості випадків безпосередньої фізичної взаємодії білків стійкості і ефекторів виявлено не було. Ця обставина привела до розробки гіпотези «стража» (guard hypothesis), у відповідність з якою передбачається, що білки стійкості є «стражами» білків рослин – мішеней ефекторів фітопатогенних організмів. У випадку, коли ефектор викликає ті чи інші зміни стану білка-мішені, білок стійкості виявляє ці зміни і ініціює реакції стійкості (Jones, Dangl, 2006; Cesari, 2018). Прикладом такої стратегії є білок RIN4 (RPM1 Interacting Protein4) арабидопсиса. З даними білком в незаражених рослинах фізично взаємодіють два білка NBL – RPM1 і RPS2, які є його «стражами». З іншого боку, RIN4 є мішенню, на яку спрямовані три неспоріднених ефектора, що виділяються бактеріями роду *Pseudomonas* – AvrRpt2, AvrRpm1 і AvrB. AvrRpm1 і AvrB

індукують фосфорилування RIN4, в той час як AvrRpt2 руйнує RIN4, розщеплюючи його молекулу в двох сайтах. Факт фосфорилування RIN4 розпізнає RPM1, протеолітичне розщеплення RIN4 розпізнає RPS2; після розпізнавання цих подій білки стійкості ініціюють імунну відповідь (Jones, Dangl, 2006).

Цікаво, що деякі NBLs є «стражами» не істинних мішеней ефекторів патогенів, а «підсадних качок», принад (decoy). Принади не мають клітинної або фізіологічної функції, але їх можуть атакувати ефектори. Прикладом принади є білок ZED1 арабидопсиса. Цей білок не виконує біологічної функції і є нефункціональною кіназою (псевдокіназою). На ZED1 націлений ефектор HopZ1a бактерії *Pseudomonas syringae*, який є ацетилтрансферазою і ацетилює ZED1. «Стражем» ZED1 є білок стійкості ZAR1 (HOPZ ACTIVATED RESISTANCE 1), який у відповідь на прояв активності ефектора запускає імунну відповідь (Cesari, 2018; Bastedo et al, 2019).

Вище було відзначено, що крім канонічних доменів, деякі білки NLR мають додаткові домени. У певних випадках ці «інтегровані домени» (integrated domain, ID) можуть бути принадою для ефекторів патогенів. Часто такі домени є у одного білка в парах NLR-сенсор/NLR-екзекутор, які обговорювалися вище. Наприклад, в парі пов'язаних TNL білків стійкості RPS4/RRS1 сенсором є RPS1, а екзекутором RPS4. Сенсорний білок має ID факторів транскрипції WRKY, і цей домен є мішенню для двох неспоріднених бактеріальних ефекторів AvrRps4 і PopP2. Атака ефекторів на ID призводить до активації сенсора і екзекутора і в підсумку ініціації імунної відповіді (Bastedo et al, 2019).

Як відбувається активування NLRs після безпосереднього чи опосередкованого розпізнавання ефекторів патогену? Здійснюються зміна конформації білка, знімається автоінгібування і в домені NB-ARC АДФ замінюється на АТФ (Wang et al, 2019; Tamborski, Krasileva, 2020). Але точний молекулярний механізм заміни нуклеотиду в білках стійкості рослин залишається невідомим.

Білки NLR тварин після активації зазнають олігомеризацію. В результаті формуються кіль-

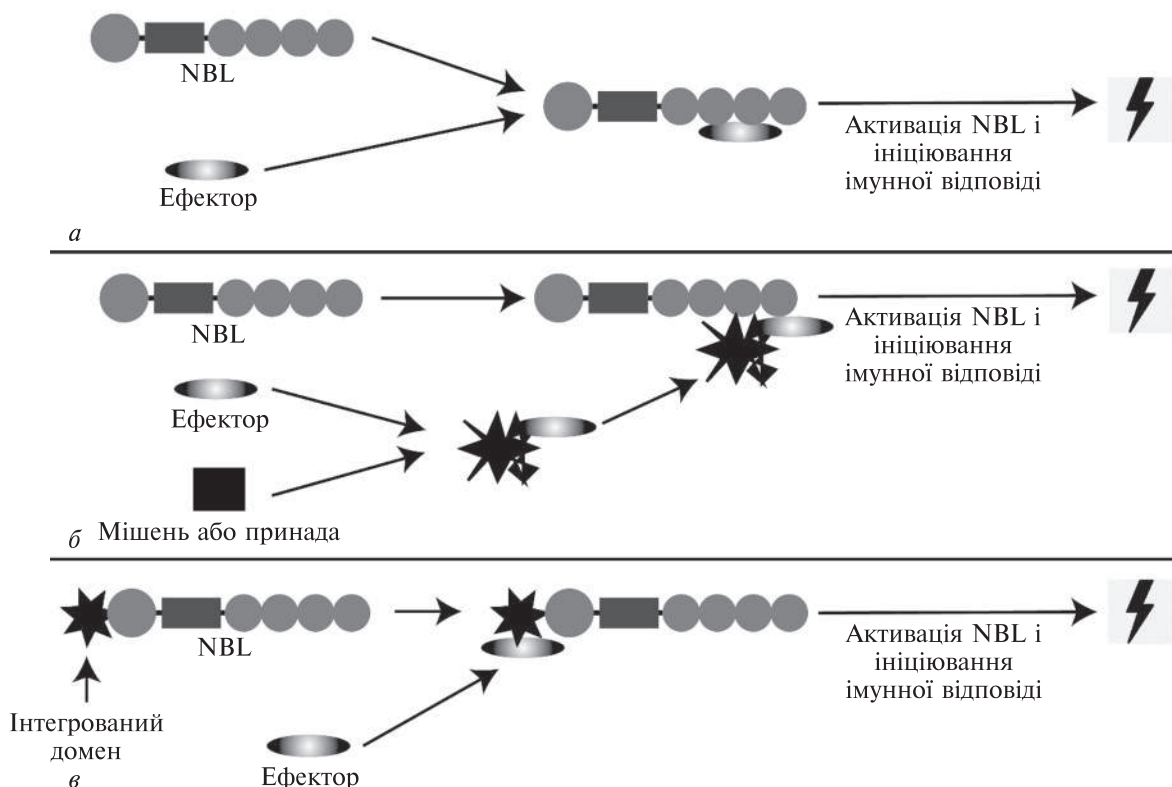


Рис. 4. Стратегії розпізнавання присутності ефektorів патогенів білками NBL рослин. (а) Безпосереднє розпізнавання ефektorа доменом LRR. (б) Опосередковане розпізнавання присутності ефektorа через зміни білка рослини – мішені ефektorа або принада. (в) Принадою для ефektorа служить інтегрований домен білка NBL, атака ефektorа на цей домен активує NBL

цеподібні структури (апоптосоми і інфламасоми), які грають роль свого роду платформи для активації апоптозу і регуляції запальної реакції (Xiong et al, 2020). Виходячи з механістичної подібності, олігомеризація після активації передбачалася і у NLRs рослин (Bernoux et al, 2011). У 2019 р. проведена криоелектронна мікроскопія білка стійкості CNL-типу ZAR1 виявила, що після розпізнавання присутності ефektorа доменом LRR відбувається олігомеризація молекул білка стійкості у пентамер, який формує структуру у вигляді колеса, асоційованого з плазматичною мембраною через N-кінцеві α -спіралі (Wang et al, 2019). Такі структури назвали резистосомами рослин. Можливо, подібна олігомеризація відбувається і при активації інших білків стійкості рослин CNL.

Для білків стійкості TNL поки не повідомлялося про структури їх активних комплексів, і немає доказів, що вони формують

конструкції типу резистосом. Як відомо, TNLs формують олігомери завдяки схильності до самоасоціації за участю TIR-доменів (Bernoux et al, 2011; Zhang et al, 2017). Як було зазначено вище, домени TIR R-білків рослин гомологічні цитоплазматичним доменам TOLL-подібних рецепторів тварин. Канонічні TIR у тварин функціонують, формуючи олігомерні сигнальні каркаси, однак неканонічний TIR-білок SARM1 (sterile alpha and TIR motif containing 1) функціонує інакше. Цей білок обумовлює Валерову дегенерацію аксонів після ушкодження нейронів і функціонує як фермент, який розщеплює NAD^+ (Tong, 2021). Виявилось, що аналогічно SARM1, в асоційованому вигляді домени TIR білків стійкості рослин також набувають ферментативної активності і здатні розщеплювати NAD^+ на нікотинамід і циклічну АДФ-рибозу. Така активність необхідна для індукції імунних реакцій і

загибелі клітин рослини (надчутливої відповіді) (Wan et al, 2019; Tamborski, Krasileva, 2020).

Таким чином, очевидно, що TNLs і CNLs мають різні молекулярні і біохімічні механізми активації і подальшого ініціювання імунної відповіді (Sun et al, 2020). Події, які відбуваються безпосередньо після активації NLRs рослин, залишаються переважно незрозумілими. Основні відомості були отримані в дослідженнях білків стійкості арабидопсиса.

Всі білки стійкості TNL при індукції імунної відповіді мають абсолютну потребу в генах *EDS1* (ENHANCED DISEASE SUSCEPTIBILITY 1), *PAD4* (PHYTOALEXIN DEFICIENT 4) і *SAG101* (SENESCENCE ASSOCIATED GENE 101), які кодуєть подібні ліпазам білки (Wiermer et al, 2005). Білок EDS1 утворює гетеродимери з SAG101 або PAD4. Недавнє дослідження дозволило зрозуміти функціонування хелперних NLRs і гетеродимера EDS1-SAG101. Хелперний RNL NRG1 (N REQUIREMENT GENE 1) рекрутується доменами TIR сенсорних NLRs арабидопсиса і тютюну і взаємодіє з гетеродимером EDS1-SAG101, ініціюючи загибель клітин в результаті надчутливої відповіді. Можливо, це відбувається через утворення пір в плазматичній мембрані клітини (Lapin et al, 2020; Tamborski, Krasileva, 2020).

Гетеродимери EDS1-PAD4 володіють більш широкою активністю як в імунітеті, що викликається ефекторами, так і в базальному імунітеті, посилюючи локальний і системний захист, що викликається різними TNLs (Lapin et al, 2020). Однак інші подробиці їхнього функціонування залишаються невідомими. Зокрема, залишається неясним, як активування TNLs запускає передавання сигналів імунної відповіді і яким чином продукти ферментативного розщеплення NAD⁺ самоасоційованими доменами TIR активують гетеродимери білків комплексу EDS1.

Багато білків CNL генетично залежать від гена *NDR1* (NON-RACE SPECIFIC DISEASE RESISTANCE 1). Продукт цього гена, білок *NDR1* заякорений в плазматичній мембрані і фізично взаємодіє зі згаданим вище білком *RIN4* (Day et al, 2006). Оскільки активна резистосома білків CNL також пов'язана з мембранами, це ймовірно полегшує передачу імунного сигналу, проте подробиці такої взає-

модії ще не з'ясовані. Комплекс білків *NDR1* і *RIN4* необхідний також для базального імунітету рослин (Ray et al, 2019), являючи собою ще одну ділянку конвергенції сигналів імунної відповіді в двох формах імунітету рослин.

Цікаво, що деякі NBLs локалізовані і в цитоплазмі, і в ядрі, і обидва пули білка необхідні для повної активації стійкості (Noman et al, 2019). При цьому залишається незрозумілим, чи відбувається в ядрі розпізнавання ефекторів.

Таким чином, незважаючи на певний прогрес у розумінні функціонування білків стійкості рослин, наразі залишається переважно невідомим, як саме активовані NBLs ініціюють імунну відповідь.

Імунна відповідь. Після розпізнавання екзогенних/ендогенних патернів або ефекторів патогену, активовані рецепторні комплекси PRRs або ERRs ініціюють імунну відповідь, що включає вхід в клітину рослини іонів кальцію, синтез активних форм кисню, активацію каскадів MAP-кіназ, індукцію експресії захисних генів, синтез саліцилової кислоти і інші події. Після активації локальної захисної реакції по флоемі рослини часто поширюються системні імунні сигнали, так що вся рослина на деякий час стає стійкою до подальшої атаки патогенів (системна набута стійкість) (Shamrai, 2014; Couto, Zipfel, 2016; Andersen et al, 2018; Abdul Malik et al, 2020; NA et al, 2020).

Відмінності між РТІ і ЕТІ є скоріше кількісними, ніж якісними. Аналіз транскриптому виявив істотне перекривання спектрів генів, які активуються підчас перебігу РТІ або ЕТІ (Navarro et al, 2004). Це свідчить, що спадні шляхи передачі сигналів в сходяться в певних точках (Peng et al, 2018), хоча початково сигнали ініціюються рецепторами різної природи, що мають різну локалізацію. Деякі ділянки конвергенції сигналів обох форм імунітету рослин були згадані вище.

Вважається, що реакції базального імунітету менш інтенсивні, ніж реакції імунітету, що викликається ефекторами. Імунна відповідь, що викликається білками стійкості, часто (але не завжди) завершується локалізованою запрограмованою загибеллю клітин рослин - надчутливою відповіддю (Noman et al, 2019). Однак у випадку РТІ надчутлива відповідь спостерігається нечасто.

За останні десятиліття в розумінні роботи імунної системи рослин відбувся значний прогрес. Вже відносно добре відома молекулярна організація імунних сенсорів рослин, моделі їх функціонування в індукції захисних реакцій імунітету рослин. Досягнуте розуміння збагачує не тільки фундаментальні знання, з'являються також практичні підходи до захисту рослин. Наприклад, зараз використовують препарати, що індуюють у рослин системну набуту стійкість (Dewen et al, 2017).

Є певні досягнення в конструюванні білків стійкості рослин з новими або декількома типами специфічності розпізнавання ефекторів, наприклад за рахунок вбудовування в NBLs інтегрованих доменів (Abdul Malik et al, 2020; Tamborski, Krasileva, 2020). Хоча прогрес в цій області поки що дуже обмежений, такий підхід в конструюванні генотипів рослин, стійких до патогенів, обіцяє стати значним проривом в селекції рослин на стійкість.

У той же час багато ключових питань поки залишаються без відповідей і потребують подальших досліджень. Шляхи передачі сигналів PTI і ETI не є повністю відомими. Ідентифіковано сотні RLKs і RLPs на поверхні клітин рослин, але біологічні функції і ліганди багатьох цих рецепторів залишаються не вивченими. Ми погано розуміємо, яким чином рослини розрізняють MAMPs патогенів та MAMPs корисних мікроорганізмів-мутуалістів. Залишається невідомим, яким чином активовані NBLs ініціюють низхідні потоки сигналів, яким чином в шляху передачі сигналів взаємодіють між собою сенсорні і хелперні NBLs тощо.

RECOGNITION OF PATHOGEN ATTACKS BY PLANT IMMUNE SENSORS AND THEIR INITIATION OF THE IMMUNE RESPONSE

S. Shamrai

Karazin Kharkiv National University, 4, pl. Svobody, Kharkiv 61022, Ukraine

E-mail: serhii.shamrai@karazin.ua

Plants lack specialized mobile immune sensors. Instead, each plant cell can recognize the attack of pathogens and trigger an effective immune response. The protection from pathogens is based on a system, detecting warning signs, which can come from the pathogen or from the host itself. Plants respond to infection by a two-level

innate immune system. The first level recognizes and responds to molecular patterns, common for large groups of potential pathogens. The recognition of these patterns by pattern recognition receptors (PRR), localized on the plasma membrane, leads to pattern-triggered immunity (PTI). The second level responds to the virulence factors (effectors) of pathogens directly or through their influence on the host. The detection of pathogen effectors by intracellular or plasma-localized immune sensors (ERR) leads to effector-triggered immunity (ETI). The article discusses current information on the mechanisms via which these receptors perceive patterns and effectors of pathogens and initiate immune pathways. New ideas about the structure and function of plant immune receptors have given rise to changes in our understanding of the cell surface and intracellular immunity and the interactions between them. Despite great fluctuations in the magnitude and duration of immune responses caused by different molecular patterns or effectors of pathogens during PTI and ETI, the immune sensors, localized in the plasma membrane or cytoplasm, activate similar molecular events, such as the activation of MAP kinases, the synthesis of reactive oxygen species, the influx of calcium ions etc., indicating that the immune signals initiated on the plasma membrane or in the cytoplasm converge at subsequent points. Despite great advances in our understanding of the functioning of plant immune sensors in recent years, many important questions remain unanswered and require further research.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Abdul Malik NA, Kumar IS, Nadarajah K. (2020) Elicitor and receptor molecules: orchestrators of plant defense and immunity. *Int J of Mol Sci* 21:963. doi: 10.3390/ijms21030963
- Andersen EJ, Ali S, Byamukama E et al. (2018) Disease resistance mechanisms in plants. *Genes* 9:339. doi: 10.3390/genes9070339
- Bartels S, Boller T. (2015) Quo vadis, Pep? Plant elicitor peptides at the crossroads of immunity, stress, and development. *J Exp Bot* 66:5183–5193. doi: 10.1093/jxb/erv180
- Bastedo DP, Khan M, Martel A et al. (2019) Perturbations of the ZED1 pseudokinase activate plant immunity. *Plos Pathog* 15:e1007900. doi: 10.1371/journal.ppat.1007900
- Basu S, Varsani S, Louis J. (2017) Altering plant defenses: Herbivore-associated molecular patterns and effector arsenal of chewing herbivores. *Mol Plant Microbe In* 31:13–21. doi: 10.1094/MPMI-07-17-0183-FI
- Beloshistov RE, Dreizler K, Galiullina RA et al. (2018) Phytaspase-mediated precursor processing and maturation of the wound hormone systemin. *New Phytol* 218:1167–1178. doi:10.1111/nph.14568
- Bentham AR, De la Concepcion JC, Mukhi N et al.

- (2020) A molecular roadmap to the plant immune system. *J Biol Chem* 295:14916–14935. doi: 10.1074/jbc.REV120.010852
- Bernoux M, Ellis JG, Dodds PN. (2011) New insights in plant immunity signaling activation. *Curr Opin Plant Biol* 14:512–518. doi: 10.1016/j.pbi.2011.05.005
- Boller T, Felix G. (2009) A renaissance of elicitors: perception of microbe-associated molecular patterns and danger signals by pattern-recognition receptors. *Annu Rev Plant Biol* 60:379–406. doi: 10.1146/annurev.arplant.57.032905.105346
- Cassim AM, Gouguet P, Gronnier J et al. (2019) Plant lipids: Key players of plasma membrane organization and function. *Prog Lipid Res* 73:1–27. doi: 10.1016/j.plipres.2018.11.002
- Cesari S. (2018) Multiple strategies for pathogen perception by plant immune receptors. *New Phytol* 219:17–24. doi: 10.1111/nph.14877
- Chakraborty S, Nguyen B, Wasti SD et al. (2019) Plant leucine-rich repeat receptor kinase (LRR-RK): structure, ligand perception, and activation mechanism. *Molecules* 24:3081. doi: 10.3390/molecules24173081
- Choi HW, Klessig DF. (2016) DAMPs, MAMPs, and NAMPs in plant innate immunity *BMC plant biol* 16:232. doi: 10.1186/s12870-016-0921-2
- Claus LAN, Savatin DV, Russinova E. (2018) The crossroads of receptor-mediated signaling and endocytosis in plants. *J Integr Plant Biol* 60:827–840. doi: 10.1111/jipb.12672
- Couto D, Zipfel C. (2016) Regulation of pattern recognition receptor signalling in plants. *Nat Rev Immunol* 16:537–552. doi: 10.1038/nri.2016.77
- Day B, Dahlbeck D, Staskawicz BJ. (2006) NDR1 interaction with RIN4 mediates the differential activation of multiple disease resistance pathways in Arabidopsis. *Plant Cell* 18:2782–2791. doi: 10.1105/tpc.106.044693
- Dewen Q, Yijie D, Yi Z et al. (2017) Plant immunity inducer development and application. *Molec Plant-Microbe Interact* 30:355–360. doi: 10.1094/mpmi-11-16-0231-cr
- Ellis JG, Dodds PN, Lawrence GJ. (2007) Flax rust resistance gene specificity is based on direct resistance-avirulence protein interactions. *Annu Rev Phytopathol* 45:289–306. doi: 10.1146/annurev.phyto.45.062806.094331
- Elmore JM, Lin ZJ, Coaker G. (2011) Plant NB-LRR signaling: upstreams and downstreams. *Curr Opin Plant Biol* 14:365–371. doi: 10.1016/j.pbi.2011.03.011
- Felix G, Duran JD, Volko S et al. (1999) Plants have a sensitive perception system for the most conserved domain of bacterial flagellin. *Plant J* 18:265–276. doi: 10.1046/j.1365-3113.1999.00265.x
- Ferrusquía-Jiménez NI, Chandrakasan G, Torres-Pacheco I et al. (2020) Extracellular DNA: a relevant plant damage-associated molecular pattern (DAMP) for crop protection against pests – a review. *J Plant Growth Regul* 1–13. doi: 10.1007/s00344-020-10129-w
- Flor HH. (1971) Current status of the gene-for-gene concept. *Ann Rev Phytopathol* 9:275–296. doi: 10.1146/annurev.py.09.090171.001423
- Jones JD, Dangl JL. (2006). The plant immune system. *Nature* 444:323–329. doi: 10.1038/nature05286
- Głowacki S, Macioszek VK, Kononowicz AK. (2011) R proteins as fundamentals of plant innate immunity. *Cell Mol Biol Lett* 16:1–24. doi: 10.2478/s11658-010-0024-2
- Gyomez-Gyomez L, Boller T. (2000) FLS2: an LRR receptor-like kinase involved in the perception of bacterial elicitor flagellin in Arabidopsis. *Mol Cell* 5:1003–1011. doi: 10.1016/S1097-2765(00)80265-8
- Gururani MA, Venkatesh J, Upadhyaya CP et al. (2012) Plant disease resistance genes: Current status and future directions. *Physiol Molec Plant Pathol* 78:51–65. doi: 10.1016/j.pmpp.2012.01.002
- Gust AA, Pruitt R, Nürnberger T. (2017) Sensing danger: key to activating plant immunity. *Trends Plant Sci* 22:779–791. doi: 10.1016/j.tplants.2017.07.005
- Hou S, Zhang C, Yang Y et al. (2013) Recent advances in plant immunity: recognition, signaling, response, and evolution. *Biol Plantarum* 57:11–25. doi: 10.1007/s10535-012-0109-z
- Hou S, Liu Z, Wu D. (2019) Damage-associated molecular pattern-triggered immunity in plants. *Front Plant Sci* 10:646. doi: 10.3389/fpls.2019.00646
- Jones JDG. (2001) Putting knowledge of plant disease resistance genes to work. *Curr Opin Plant Biol* 4:281–287. doi: 10.1016/s1369-5266(00)00174-6
- Jones JDG, Dangl JL. (2006) The plant immune system. *Nature* 444:323–329. doi: 10.1038/nature05286
- Jubic LM, Saile S, Furzer OJ et al. (2019) Help wanted: helper NLRs and plant immune responses. *Curr Opin Plant Biol* 50:82–94. doi: 10.1016/j.pbi.2019.03.013
- Kadota Y, Shirasu K, Guerois R. NLR sensors meet at the SGT1-HSP90 crossroad. *Trends Biochem Sci* 35:199–207. doi: 10.1016/j.tibs.2009.12.005
- Kanyuka K, Rudd JJ. (2019) Cell surface immune receptors: the guardians of the plant's extracellular spaces. *Curr Opin Plant Biol* 50:1–8. doi: 10.1016/j.pbi.2019.02.005
- Kim J, Lim CJ, Lee BW et al. (2012) A genome-wide comparison of NB-LRR type of resistance gene analogs (RGA) in the plant kingdom. *Mol Cells* 33:385–392. doi: 10.1007/s10059-012-0003-8
- Lapin D, Bhandari DD, Parker JE. (2020) Origins and immunity networking functions of EDS1 family proteins. *Annu Rev Phytopathol* 58:253–276. doi: 10.1146/annurev-phyto-010820-012840
- Leibman-Markus M, Pizarro L, Schuster S et al. (2018) The intracellular nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor (SINRC4a) enhances immune signaling elicited by extracellular perception. *Plant Cell Environ* 41:2313–2327. doi: 10.1111/pce.13347
- Lukasik E, Takken FL. (2009) STANDING strong, resistance proteins instigators of plant defence. *Curr*

- Opin Plant Biol 12:427–436. doi: 10.1016/j.pbi.2009.03.001
- Motomitsu A, Sawa S, Ishida T. (2015) Plant peptide hormone signalling. *Essays Biochem* 58:115–131. doi: 10.1042/bse0580115
- NA AM, Kumar IS, Nadarajah K. (2020) Elicitor and receptor molecules: orchestrators of plant defense and immunity. *Int J Molec Sci* 3:963. doi: 10.3390/ijms21030963
- Navarro L, Zipfel C, Rowland O et al. (2004) The transcriptional innate immune response to flg22. Interplay and overlap with Avr gene-dependent defense responses and bacterial pathogenesis. *Plant physiol* 135:1113–1128. doi: 10.1104/pp.103.036749
- Niehl A, Wyrtsch I, Boller T et al. (2016) Double-stranded RNAs induce a pattern-triggered immune signaling pathway in plants. *New Phytol* 211:1008–1019. doi: 10.1111/nph.13944
- Noman A, Aqeel M, Lou Y. (2019) PRRs and NB-LRRs: from signal perception to activation of plant innate immunity. *Int J Mol Sci* 20:1882. doi: 10.3390/ijms20081882
- Ott T. (2017) Membrane nanodomains and microdomains in plant–microbe interactions. *Curr Opin Plant Biol* 40:82–88. doi: 10.1016/j.pbi.2017.08.008
- Peng Y, van Wersch R, Zhang Y. (2018) Convergent and divergent signaling in PAMP-triggered immunity and effector-triggered immunity. *Molec Plant-Microbe Interact* 31:403–409. doi: 10.1094/mpmi-06-17-0145-cr
- Ranf S, Gisch N, Schdffer M et al. (2015) A lectin S-domain receptor kinase mediates lipopolysaccharide sensing in *Arabidopsis thaliana*. *Nat Immunol* 16:426–433. doi: 10.1038/ni.3124
- Ray SK, Macoy DM, Kim WY et al. (2019) Role of RIN4 in regulating PAMP-triggered immunity and effector-triggered immunity: current status and future perspectives. *Mol Cell* 42:503–511. doi: 10.1016/j.molcel.2019.2433
- Saijo Y, Loo EPI, Yasuda S. (2018) Pattern recognition receptors and signaling in plant–microbe interactions. *Plant J* 93:592–613. doi: 10.1111/tbj.13808
- Saucet SB, Shirasu K. (2016) Molecular parasitic plant–host interactions. *PLoS pathog* 12:e1005978. doi: 10.1371/journal.ppat.1005978
- Schellenberger R, Touchard M, Clément C et al. (2019) Apoplastic invasion patterns triggering plant immunity: plasma membrane sensing at the frontline. *Mol plant pathol* 20:1602–1616. doi: 10.1111/mpp.12857
- Shamrai SN. (2014) Plant immune system: basal immunity. *Cytol Genet* 48:258–271. doi: 10.3103/S0095452714040057
- Spoel SH, Dong X. (2012) How do plants achieve immunity? Defence without specialized immune cells. *Nat Rev Immunol* 12:89–100. doi: 10.1038/nri3141
- Sun Y, Li L, Macho AP et al. (2013) Structural basis for flg22-induced activation of the *Arabidopsis* FLS2-BAK1 immune complex. *Science* 342:624–628. doi: 10.1126/science.1243825
- Sun Y, Zhu YX, Balint-Kurti PJ et al. (2020) Fine-tuning immunity: Players and regulators for plant NLRs. *Trends Plant Sci* 25:695–713. doi: 10.1016/j.tplants.2020.02.008
- Takken FLW, Tameling WI. (2009) To nibble at plant resistance proteins. *Science* 324:744–746. doi: 10.1126/science.1171666
- Tamborski J, Krasileva KV. (2020) Evolution of plant NLRs: from natural history to precise modifications. *Annu Rev Plant Biol* 2020 71:355–378. doi: 10.1146/annurev-arplant-081519-035901
- Tong L. (2021) How to diSARM the executioner of axon degeneration. *Nat Struct Mol Biol* 28:10–12. doi: 10.1038/s41594-020-00545-7
- Turner MD, Nedjai B, Hurst T et al. (2014) Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signaling and inflammatory disease. *BBA-Mol Cell Res* 1843:2563–2582. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014
- Wan L, Essuman K, Anderson RG et al. (2019) TIR domains of plant immune receptors are NAD⁺-cleaving enzymes that promote cell death. *Science* 365:799–803. doi: 10.1126/science.aax1771
- Wang JZ, Hu MJ, Wang J et al. (2019) Reconstitution and structure of a plant NLR resistosome conferring immunity. *Science* 364:44–93. doi: 10.1126/science.aav5870
- Wiermer M, Feys BJ, Parker JE. (2005) Plant immunity: the EDS1 regulatory node. *Curr Opin Plant Biol* 8:383–389. doi: 10.1016/j.pbi.2005.05.010
- Wu CH, Abd-El-Halim A, Bozkurt TO et al. (2017) NLR network mediates immunity to diverse plant pathogens. *P Natl Acad Sci USA* 114:8113–8118. doi: 10.1073/pnas.1702041114
- Van Der Burgh AM, Postma J, Robatzek S et al. (2019) Kinase activity of SOBIR1 and BAK1 is required for immune signalling. *Mol Plant Pathol* 20:410–422. doi: 10.1111/mpp.12767
- Xiong Y, Han Z, Chai J. Resistosome and inflammasome. *Opin Plant Biol* 56:47–55. doi: 10.1016/j.pbi.2020.03.010
- Yun HS, Lee JH, Park WJ et al. (2018) Plant surface receptors recognizing microbe-associated molecular patterns. *J Plant Biol* 61:111–120. doi: 10.1007/s12374-018-0075-x
- Zhang X, Bernoux M, Bentham AR et al. (2017) Multiple functional self-association interfaces in plant TIR domains. *P Natl Acad Sci USA* 114:E2046–E2052. doi: 10.1073/pnas.1621248114
- Zipfel C, Kunze G, Chinchilla D et al. (2006) Perception of the bacterial PAMP EF-Tu by the receptor EFR restricts *Agrobacterium*-mediated transformation. *Cell* 125:749–760. doi: 10.1016/j.cell.2006.03.037

Надійшла в редакцію 25.04.21
Після доопрацювання 22.07.21
Прийнята до друку 18.01.22