

PROTEÍNAS R Y PERCEPCIÓN DE EFECTORES PATOGENICOS EN LA FAMILIA *Solanaceae*

R-PROTEINS AND PERCEPTION OF PATHOGENIC EFFECTORS IN THE FAMILY *Solanaceae*

Javier Martínez-Pacheco[✉]

Departamento de Genética y Fitopatología; Instituto de Investigaciones del Tabaco; Carretera Tumbadero 8 1/2 km, San Antonio de los Baños, Artemisa, Cuba

RESUMEN: En plantas, las proteínas de resistencia R están involucradas en el reconocimiento específico de efectores patogénicos durante el proceso de infección y en el subsecuente desarrollo de la respuesta de defensa en el hospedero. La mayoría de las proteínas R contiene un dominio de unión a nucleótidos (NBS) y repeticiones ricas en leucina (LRR). La familia *Solanaceae*, con especies como el tabaco (*Nicotiana tabacum* L.), tomate (*Solanum lycopersicum* L.) o la papa (*Solanum tuberosum* L.), es una fuente abundante de proteínas R y genes R y emerge como un sistema-modelo para el estudio de estos. Se desarrollaron diferentes modelos para intentar explicar cómo ocurre el mecanismo de percepción de los efectores por las proteínas R en el hospedero durante la infección. El mayor conocimiento de los mecanismos de percepción de efectores por las proteínas R permitirá el desarrollo de nuevos acercamientos para manipular la inmunidad innata en plantas y mejorar la resistencia a patógenos. En este trabajo se realiza un análisis general de la estructura, la localización celular y la función de las diferentes clases de proteínas R en la familia de las solanáceas. Además, se resumen de forma breve tres modelos diferentes de mecanismos de percepción de efectores fitopatogénicos: el modelo del “guardián”, el modelo del “señuelo” y el modelo “sensor/señuelo integrado”.

Palabras clave: proteínas R, solanáceas, percepción de efectores.

ABSTRACT: The resistance (R) proteins of plants are involved in the specific recognition of pathogen effectors during the infection process and in the subsequent development of the defense response in the host. Most of R proteins have a nucleotide-binding site (NBS) and leucine-rich repeats (LRR). The family *Solanaceae*, with species like tobacco (*Nicotiana tabacum* L.), tomato (*Solanum lycopersicum* L.), or potato (*Solanum tuberosum* L.), is an abundant source of R proteins and R genes and is emerging as a system-model to study them. Different models have been developed to explain the occurrence of the mechanism of effector perception during infection based on R proteins in the host. . The increasing knowledge about the mechanism of effector perception by R proteins will allow development of new

[✉] Autor para correspondencia: Javier Martínez-Pacheco, e-mail: biologia1@iitabaco.co.cu

Recibido: 13/1/2016

Aceptado: 13/9/2016

approaches to manipulate the plant innate immunity and improvement of resistance to pathogens. In this review, a general analysis is made of the structure, cellular localization and function of the different R proteins classes in the solanaceous plants. Furthermore, three different models of mechanisms of phytopathogenic effector perception are briefly summarized: the “guard” model, the “decoy” model, and the “integrated decoy/sensor” model.

Key words: R proteins, solanaceous, effectors perception.

INTRODUCCIÓN

La solanácea es una familia de plantas dicotiledóneas herbáceas o leñosas que comprenden, aproximadamente, 98 géneros y 2700 especies, con gran diversidad de hábitos, morfología y ecología (1). La familia incluye algunos cultivos prominentes, como son la papa o patata (*Solanum tuberosum* L.), el tomate (*Solanum lycopersicum* L.), la berenjena (*Solanum melongena* L.), los pimientos (*Capsicum* spp.) y otros de importancia comercial o que se emplean como organismos modelos para investigar cuestiones biológicas fundamentales, como el tabaco (*Nicotiana tabacum* L.) y el género *Petunia* (2). Las plantas de esta familia se enfrentan constantemente a los ataques de una amplia gama de patógenos que incluyen bacterias, virus, nematodos, insectos y oomycetes, como los del género *Phytophthora*, que provocan pérdidas significativas en el tabaco y la papa (3). Esta reseña se propone como objetivo brindar algunos elementos sobre los genes *R* y sus productos génicos, proteínas *R*, que permitan comprender mejor sus funciones durante la respuesta defensiva en la familia *Solanaceae* y en las plantas en general.

Proteínas y genes *R* en la defensa de las plantas

Las plantas, a través de un proceso de coevolución en respuesta a diferentes patógenos, desarrollaron varias líneas de defensa. La primera línea de defensa consiste en el reconocimiento de moléculas conservadas, que se secretan o están en la

superficie de los microorganismos, conocidas con el nombre de patrones moleculares asociados a patógenos o microbios (PAMPs o MAMPs), como la flagelina bacteriana o la quitina fúngica, que usualmente se presentan en el espacio apoplástico o los efectores derivados del patógeno; son mucho más diversos y, a menudo, se translocan hacia el interior de las células de los hospedantes (4). Este reconocimiento ocurre a través de receptores transmembranas en las células vegetales, llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) y provoca el desarrollo de una respuesta de inmunidad inducida por PAMPs (PTI) que los microorganismos deben vencer para la colonización exitosa de los tejidos vegetales. La PTI involucra la transmisión de señales en el interior de la célula, a través de cascadas de fosforilación, que incluyen las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y otras quinasas (4,5).

La segunda línea de defensa reside en la presencia de los genes *R* y de sus productos: las proteínas *R*. A diferencia de los PRRs, las proteínas relacionadas con la patogénesis (PRs) responden a moléculas llamadas efectores que, una vez reconocidas por estas proteínas, reciben el nombre de factores de avirulencia o proteínas de avirulencia; estas generalmente no están conservadas entre especies, incluso entre aislados de un patógeno determinado, y manipulan las funciones de las células del hospedero (4,6,7).

Debido a que la relación que se establece entre el gen *R* y su correspondiente gen del

factor de avirulencia (*Avr*) en el patógeno es generalmente uno a uno, a este tipo de inmunidad se le denomina resistencia gen por gen y al evento se le denomina inmunidad inducida por efectores (ETI) (4). La PTI y la ETI son las dos ramas principales de la inmunidad en plantas y se definen de acuerdo al tipo, la localización del receptor, la(s) molécula(s) detectada(s) y los componentes de las señales específicas que desencadenan (7). Dado que una de las funciones de los efectores en el interior de las células vegetales es desarticular las respuestas de defensa de la planta, existe una constante carrera evolutiva entre los efectores patogénicos y los componentes de la inmunidad en plantas. Esto provoca la ocurrencia de gran selección sobre los genes de los efectores, las moléculas diana de los efectores y los receptores inmunes en la planta (8).

A menudo, la resistencia que media las proteínas R se asocia con la aparición de muerte celular localizada en el sitio de infección, un fenómeno conocido como respuesta hipersensible (HR), así como la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) (radical superóxido O_2^- , radical hidroxilo $\cdot\text{OH}$ y peróxido de hidrógeno, H_2O_2) (3,4,6,7).

Todas estas ROS se producen por la reducción secuencial del oxígeno molecular. El radical superóxido es inestable en solución y puede dismutarse hacia H_2O_2 , a través de la superóxidodismutasa o de forma no enzimática, ya que el peróxido de hidrógeno es más estable en solución y constituye el sustrato de las catalasas y varias peroxidasas, que son relativamente abundantes en las plantas. La relación dependiente de la susceptibilidad del patógeno con relación a los niveles de ROS se encuentra en debate debido, fundamentalmente, al hecho de que varios microbios pueden crecer en altas concentraciones (μM) de H_2O_2 . Sin embargo, los experimentos con *Peronospora*

hyoscyami f.sp. tabacina D.B. (Adam), *Cladosporium cucumerinum* Ellis & Arthur y *Colletotrichum lagenarium* (Pass.) Ellis & Halst demostraron que una concentración de $25\mu\text{M}$ de H_2O_2 inhibe completamente la germinación de esporas de estos patógenos (9). El $\cdot\text{OH}$ es también altamente reactivo y es capaz de interactuar con la mayoría de las moléculas orgánicas; se produce en la reacción de Haber-Weiss catalizada por metales de transición o a partir de H_2O_2 en presencia de hierro mediante la reacción de Fenton (9).

Numerosas enzimas de plantas, que participan en procesos de defensa, generan ROS. Algunas, como son las peroxidasas unidas a la pared celular constituyen una de las primeras barreras físicas en la célula que se encuentra el patógeno durante el proceso de colonización; otras como las oxalato oxidasas, xantina oxidasa y/o NADPH oxidasa también se encuentran involucradas. No obstante, esta continúa siendo un área de investigación intensa.

Estructura y localización celular de las proteínas R

Más de 27 genes *R* se identificaron en solanáceas. Aunque estos genes confieren resistencia a múltiples patógenos, las proteínas que codifican comparten un número limitado de elementos conservados y, basados en estos elementos, las proteínas R pueden ser divididas en cuatro clases (4,10,35). La gran mayoría de estas proteínas contiene un subdominio central de unión a nucleótidos (NBS), como parte de una entidad mayor conocida como dominio NB-ARC (11). Hacia el extremo C-terminal del dominio NB-ARC, contiene un dominio con repeticiones ricas en leucinas (LRR) que, en ocasiones, va seguido de una extensión de longitud variable. Por esta razón, a las proteínas R colectivamente, en ocasiones, se les refiere como proteínas NBS-LRR (11,12).

Varias evidencias demostraron que el dominio LRR puede estar involucrado en la especificidad de reconocimiento de las proteínas R (13,14). También, el dominio NBS es capaz de unir e hidrolizar ATP, lo que puede resultar en cambios conformacionales que controlen la función de activación/desactivación de las proteínas R (8,11,14,15).

Hacia el extremo N-terminal, las proteínas R pueden contener dos dominios diferentes: un dominio que comparte homología con el dominio citoplasmático del receptor tipo Toll, descrito en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster* Meigen) y con el del receptor de la interleuquina-1 en mamíferos. Dicho dominio se conoce como TIR y a las proteínas como TIR-NBS-LRR (clase TNL). El otro dominio consiste en una hélice superenrollada (en inglés: *coiledcoil*, CC), estas proteínas se conocen como CC-NBS-LRR (clase CNL) (11,15,16).

Si se analizan las secuencias de las proteínas R, podemos encontrar una relación de similitud con secuencias de proteínas de mamíferos, levaduras e insectos que controlan señales endógenas, desarrollo y/o adhesión célula-célula. Por tanto, es probable que los ancestros de los genes R codificaran para proteínas involucradas en sistemas endógenos de señalización/reconocimiento, requeridos para el desarrollo y crecimiento normal de la planta.

Se cree que todas las proteínas NBS-LRR actúan intracelularmente, pero un limitado número de proteínas R contienen un dominio extracelular LRR en su extremo N-terminal, que está conectado a través de un dominio transmembrana a una región C-terminal variable citoplasmática. Cuando el dominio citoplasmático es del tipo quinasa, la proteína R se ubica dentro de la clase RLK (del inglés *receptor-likekinases*), pero si este dominio no está presente se ubica en la clase RLP (del inglés *receptor-likeproteins*)

(17,18). La mayoría de estas proteínas en solanáceas pertenece a la clase CNL, mientras que solo tres de las proteínas que se identificaron en la familia pertenecen a la clase TNL: Bs4 en tomate, Gro1-4 en papa y el gen *N* en tabaco que confieren resistencia a *Xanthomonas campestris*, *Globodera rostochiensis* (Wollenweber) Skarbilovich y al Virus del Mosaico del Tabaco (VMT), respectivamente (19,20,21).

A su vez, dentro de la clase RLP se encuentran las proteínas del tomate, Cf y Ve, que confieren resistencia a *Passalora fulva* (Cooke) U. Braun & Crous (syn. *Cladosporium fulvum* Cooke) y *Verticillium albo-atrum* Reinke y Berthold, respectivamente (22,23).

El gen *N*, que se mencionó anteriormente, se identificó en *Nicotiana glutinosa* L. y fue introducido en variedades de tabaco comercial para lograr resistencia al TMV. Este gen codifica para una proteína del tipo TIR-NBS-LRR. La resistencia mediada por el gen *N* requiere la participación de una cochaperona HSP90 (del inglés: *heat shock protein*) de 90kDa conservada, de SGT1 (del inglés: *Suppressor of G2 allele of SKP1*) y de la proteína RAR1 (del inglés: *Required for Mla12Resistance 1*). Estas tres proteínas, junto a otras, forman un complejo multiproteico chaperona molecular dinámico, cuya función es mantener al receptor N y a las proteínas NBS-LRR en un estado inactivo, pero en una forma competente para la señalización durante la respuesta inmune. Este complejo también estabiliza a las proteínas NBS-LRR y media su subsecuente degradación (24).

La presencia del gen *N* en variedades de tabaco infectadas lleva a la típica HR, que a su vez induce una resistencia sistémica adquirida (SAR), provocando lesiones de HR de menor tamaño frente a infecciones secundarias con TMV, evento que es consistente con un rápido avance de la respuesta de resistencia (25). Este sistema-modelo bien establecido es altamente

robusto y se empleó para demostrar los requerimientos de ácido salicílico en la inducción de la SAR y de la participación del metil-salicilato, como señal móvil de la SAR en tabaco (26,27).

Un conjunto de programas de mejoramiento genético del tabaco se desarrolla en el mundo y en Cuba, con el objetivo de identificar genes resistentes en especies silvestres de *Nicotiana* e introgresarlos en nuevos cultivares comerciales de *N. tabacum*. Esto permite obtener beneficios agrícolas y se desarrollan gracias a que se conoce que las plantas tienen centros de origen, donde reside la mayor diversidad genética en la forma de genes *R* capaces de coevolucionar con los patógenos.

En Cuba, el Instituto de Investigaciones del Tabaco (IIT) desarrolla actualmente una investigación para la identificación de nuevos genes *R* involucrados en la resistencia de la familia de las solanáceas y, específicamente, del género *Nicotiana* a especies del género *Phytophthora*. Hasta la fecha, se buscaron en bases de datos internacionales (GenBank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>; SolGenomics Network: <http://solgenomics.net/>), secuencias de genes de resistencia con función conocida, de análogos de genes de resistencia (RGA), de análogos de pseudogenes de resistencia y de homólogos de genes de resistencia (RGH), todos que codificaran para proteínas del tipo NBS-LRR con función conocida o probable en la resistencia de plantas. Se identificaron 365 secuencias con la siguiente composición: 267 de *N. tabacum*, 27 de *Nicotiana repanda* Willd. Ex Lehm, 8 de *Nicotiana undulata* Ruiz & Pav. y *Nicotiana sylvestris* Speg & S. Comes, 3 de *Nicotiana glutinosa* L., 41 de *S. lycopersicum*. y 11 de *Solanum aculeatissimum* Jacq.

Todas las secuencias se sometieron a un alineamiento múltiple y se identificaron zonas conservadas, las que se emplearon para diseñar cuatro pares de cebadores

degenerados y no degenerados, con el objetivo de amplificar, mediante la técnica del PCR, secuencias con homología a genes *R* conocidos en el ADN genómico del género *Nicotiana*. Sin embargo, queda por determinar si estos productos del PCR (se conocen como RGA) realmente corresponden a genes *R* y si desempeñan una función en el mecanismo defensivo de la planta de tabaco.

Modelos de percepción de efectores patogénicos

El reconocimiento de los factores de avirulencia del patógeno, por parte de las proteínas *R* durante la infección, constituye uno de los mecanismos más sofisticados que las plantas desarrollaron para enfrentar el ataque patogénico. Dado que la relación que se establece, generalmente, entre el gen *R* y el gen de avirulencia (*Avr*) es uno a uno (gen por gen), en los últimos años se caracterizaron múltiples combinaciones gen *R*-gen *Avr* (28). La caracterización de los pares *R*-*Avr* confirmó la hipótesis de la relación gen por gen. Sin embargo, el mecanismo sobre la percepción continúa representando tema de debate. Inicialmente, se afirmó que las proteínas *R* actuaban como receptores que interactuaban directamente con los productos de los genes *Avr* (28). Este modelo ligando-receptor fue soportado por el hecho de que algunos productos de los genes *Avr* eran pequeños y se colocalizaban con las proteínas *R*, se demostró la existencia de una interacción directa de algunas combinaciones *R*-*Avr*, consistente con un modo de acción ligando-receptor (28,29,30). Sin embargo, no se encontraron aún interacciones físicas entre algunas combinaciones *R*-*Avr* y, por tanto, se cree que la percepción sea indirecta.

En los últimos años se propusieron dos modelos para explicar cómo ocurre la percepción de los efectores, basados en evidencias obtenidas durante el estudio de

las interacciones planta-patógeno: el modelo del guardián (*GuardModel*) y el modelo del señuelo (*DecoyModel*).

El modelo del guardián fue originalmente propuesto para explicar el mecanismo de percepción del factor de avirulencia *AvrPto* de *Pseudomonas syringae* Van Hall, por las proteínas del tomate Pto y Prf (31,35); más tarde se generalizó para explicar la percepción de otros efectores (28). *AvrPto* es un inhibidor de proteína quinasa, que bloquea la función de dos receptores tipo quinasa, FLS2 y EFR que están involucrados en la PTI. El gen *Pto* de tomate codifica para una serino/treonina quinasa que confiere resistencia para las cepas de *P. syringae* que contengan al factor *AvrPto*, una interacción que requiere, además, la proteína NBS-LRR, Prf (32,33).

Este modelo predice que las proteínas R actúan monitoreando las moléculas que ataca (*diana*) el efector y que la modificación de estas moléculas por el efector resulta en la activación de la proteína R y en el desarrollo de la resistencia a la enfermedad en el hospedero. El mecanismo de percepción indirecta del efector propuesto por este modelo explica cómo múltiples efectores pueden ser percibidos por una sola proteína R; de esta forma permite que un repertorio relativamente pequeño de genes R reconozca la amplia diversidad de efectores patogénicos que atacan a las plantas. Implícito en el modelo del guardián está también que las moléculas que ataca el efector en el hospedero son indispensables para la función de virulencia del efector en la ausencia de la correspondiente proteína R (29,33).

El modelo del señuelo propuesto por Van der Hoorn y Kamoun (28) plantea que las moléculas en el hospedero, que se monitorean por la proteína R, son señuelos que imitan o simulan a las moléculas “*target*” del efector en el hospedero. Por tanto, el señuelo solo funciona en el mecanismo de percepción, sin contribuir a la

función de virulencia del efector en la ausencia de la correspondiente proteína R; sin embargo, resulta necesario para la función de la misma. El señuelo no tiene función en la defensa del hospedero (29,34). Este modelo aún necesita una demostración experimental, pero es consistente con un número de observaciones recientes y provee una plataforma para experimentos futuros.

Hallazgos recientes demostraron la posible existencia de un tercer modelo de percepción de efectores. Algunas proteínas NBS-LRR, con arquitectura de dominios no canónicos, pueden llevar consigo un dominio proteico adicional que actúa como trampa para la percepción de efectores. A este modelo se le reconoce como el “modelo sensor/señuelo integrado” (en inglés: “*the integrated decoy/sensor model*”) y se basa en tres ejemplos de proteínas NBS-LRR con dominios integrados y en sus actividades [proteína RRS1 de *Arabidopsis thaliana* (L.), Heynh., que contiene un dominio adicional WRKY (triptófano-argininilisina-tirosina), las proteínas de *Oryza sativa* L., RGA5 y Pik-1 se encuentran fusionadas a dominios asociados a metales pesados] (4,36,37).

CONCLUSIONES

Los genes y proteínas R permiten a las plantas reconocer razas específicas del patógeno y desarrollar una respuesta localizada y efectiva de defensa. La comprensión de los mecanismos naturales, mediante los cuales las plantas son capaces de defenderse, permitirá producir plantas con mayores niveles de resistencia, sin que sea necesario hacer uso de genes foráneos o extraños a la especie.

REFERENCIAS

1. Olmstead RG, Sweere JA, Spangler RE, Bohs L, Palmer JD. Phylogeny and provisional classification of the Solanaceae based on chloroplast

- DNA. En: Nee M, Symon DE, Lester RN, Jessop JP, editores. Solanaceae IV: advances in biology and utilization: ed. United Kingdom: The Royal Botanic Gardens 1999; pp. 111-137.
2. Olmstead RG, Bohs L. A Summary of molecular systematic research in Solanaceae: 1982-2006. Acta Hort. (ISHS), 2007; 745:255-268.
 3. Marone D, Russo MA, Laido G, de Leonardis AM, Mastrangelo AM. Plant nucleotide binding site-leucine-rich repeat (NBS-LRR) genes: active guardians in host defense responses. Int. J. Mol. Sci. 2013; 14(4):7302-7326.
 4. Sarris PF, Cevik V, Dagdas G, Jones JD, Krasileva KV. Comparative analysis of plant immune receptor architectures uncovers host proteins likely targeted by pathogens. BMC Biology 2016; 14(8):1-18.
 5. Monaghan J, Zipfel C. Plant pattern recognition receptor complexes at the plasma membranes. Curr. Opin. Plant Biol. 2012; 15(4):349-357.
 6. Bigeard J, Colcombet J, Hirt H. Signaling mechanisms in pattern-triggered immunity (PTI). Mol. Plant. 2015; 8(4):521-539.
 7. Hein I, Gilroy EM, Armstrong MR, Birch PR. The zig-zag-zig in oomycete-plant interactions. Mol. Plant Pathol. 2009; 10(4):547-562.
 8. Dong S, Stam R, Cano LM, Song J, Sklenar J, Yoshida K, *et al.* Effector specialization in a lineage of the Irish potato famine pathogen. Science 2014; 343(6170):552-555.
 9. O'Brien JA, Daudi A, Butt VS, Bolwell GP. Reactive oxygen species and their role in plant defence and cell wall metabolism. Planta 2012; 236(3):765-779.
 10. Dangl JL, Horvath DM, Staskawicz BJ. Pivoting the plant immune system from dissection to deployment. Science 2013; 341(6147):746-751.
 11. Lukasik E, Takken FL. STANDING strong, resistance proteins instigators of plant defense. Curr. Biol. 2009; 12:427-436.
 12. McHale L, Xiaoping T, Koehl P, Michelmore RW. Plant NBS-LRR proteins: adaptable guards. Genome Biology. 2006; 7(4):212.
 13. Caplan J, Padmanabhan M, Savithramma PI. Plant NB-LRR Immune Receptors: From Recognition to Transcriptional Reprogramming. Cell Host and Microbe, 2008; 3:126-135.
 14. Padmanabhan M, Cournoyer P, Dinesh-Kumar SP. The leucine-rich repeat domain in plant innate immunity: a wealth of possibilities. Cellular Microb. 2009; 11(2):191-198.
 15. Takemoto D, Rafiqi M, Hurley U, Lawrence GJ, Bernoux M, Hardham AR, Ellis JG, Dodds PN, Jones DA. N-terminal motifs in some plant disease resistance proteins function in membrane attachment and contribute to disease resistance. Mol. Plant Microbe Interact. 2012; 25(3):379-392.
 16. Rairdan G, Moffett P. Brothers in arms? Common and contrasting themes in pathogen perception by plant NB-LRR and animal NACHT-LRR proteins. Microbes and Infections, 2007; 9:677-686.
 17. Wei Z, Wang J, Yang S, Song Y. Identification and expression analysis of the LRR-RLK gene family in tomato (*Solanum lycopersicum*) Heinz 1706. Genome 2015; 58:1-14.
 18. Gururani MA, Venkatesh J, Upadhyaya CP, Nookaraju A, Pandey SK, Park SW. Plant disease resistance genes: Current status and future directions. Physiological and Molecular Plant Pathology 2012; 78:51-65.
 19. Kranthi KM, Scholthof KB. Plant immune responses against viruses: how does a virus cause disease? Plant Cell 2013; 25(5):1489-1505.

20. Asano K, Kobayashi A, Tsuda S, Nishinaka M, Tamiya S. DNA marker-assisted evaluation of potato genotypes for potential resistance to potato cyst nematode pathotypes not yet invading into Japan. *Breed. Sci.* 2012; 62(2):142-150.
21. Ercolano MR, Sanseverino W, Carli P, Ferriello F, Frusciante L. Genetic and genomic approaches for R-gene mediated disease resistance in tomato: retrospects and prospects. *Plant Cell Rep.* 2012; 31(6):973-985.
22. De Jonge R, van Esse HP, Maruthachalam K, Bolton MD, Santhanam P, Saber MK, Usami T, Lievens B, Subbarao KV, Thomma BP. Tomato immune receptor Ve1 recognizes effector of multiple fungal pathogens uncovered by genome and RNA sequencing. *PNAS* 2012; 109(13):5110-5115.
23. Rivas S, Thomas CM. Molecular interactions between tomato and the leaf mold pathogen *Cladosporium fulvum*. *Annu. Rev. Phytopathol.* 2005; 43:395-436.
24. Hoser R, Zurczak M, Lichocka M, Zusga S, Dadlez M, Samuel MA, Ellis BE, Stuttmann J, Parker JE, Hennig J, Krzymowska M. Nucleocytoplasmic partitioning of tobacco N receptor is modulated by SGT1. *New Phytologist.* 2013; 200(1):158-171.
25. Gao Q-M, Zhu S, Kachroo P, Kachroo A. Signal regulators of systemic acquired resistance. *Front. Plant Sci.* 2015; 6(228):1-12.
26. Liu P-P, Von Dahl CC, Klessig DF. The extent to which methyl salicylate is required for signaling systemic acquired resistance is dependent on exposure to light after infection. *Plant Physiol.* 2011; 157(4):2216-2226.
27. Park SW, Kaimoyo E, Kumar D, Mosher S, Klessig DF. Methyl salicylate is a critical mobile signal for plant systemic acquired resistance. *Science.* 2007; 318:113-116.
28. Van der Hoorn RA, Kamoun S. From Guard to Decoy: A new model for perception of plant pathogen effectors. *The Plant Cell.* 2008; 20:2009-2017.
29. Dodds PN, Lawrence GJ, Catanzariti AM, The T, Wang CI, Ayliffe MA, Kobe B, Ellis JG. Direct protein interaction underlies gene-for-gene specificity and coevolution of the flax resistance genes and flax rust avirulence genes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006; 103:8888-93.
30. Ueda H, Yamaguchi Y, Sano H. Direct interaction between the tobacco mosaic virus helicase domain and the ATP-bound resistance protein, N factor, during the hypersensitive response in tobacco plants. *Plant Mol. Biol.* 2006; 61:31-45.
31. Dou D, Zhou J-M. Phytopathogen effectors subverting host immunity: different foes, similar battleground. *Cell Host & Microbe.* 2012; 12(4):484-495.
32. Xing W, *et al.* The structural basis for activation of plant immunity by bacterial effector protein AvrPto. *Nature.* 2007; 449:243-247.
33. Xiang T, Zhong N, Zou Y, Wu Y, Zhang J, Xing W, Li Y, Tang X, Zhu L, Chai J, Zhou JM. *Pseudomonas syringae* effector AvrPto blocks innate immunity by targeting receptor kinases. *Curr. Biol.* 2008; 18:74-80.
34. Stukenbrock EH, McDonald BA. Population genetics of fungal and oomycete effectors involved in gene-for-gene interactions. *MPMI.* 2009; 22(4):371-380.
35. Cui H, Tsuda K, Parker JE. Effector-Triggered Immunity: From pathogen to robust defense. *Annual Review of Plant Biology.* 2015; 66: 487-511.
36. Cesari S, Bernoux M, Moncuquet P, Kroj T, Dodds PN. A novel conserved mechanism for plant NLR protein pairs:

- the “integrated decoy” hypothesis. *Frontiers Plant Sci.* 2014; 5(606).
37. Wu CH, Krasileva KV, Banfield MJ, Terauchi R, Kamoun S. The “sensor domains” of plant NLR proteins: more than decoys? *Frontiers Plant Sci.* 2015; 6(134):1-3.