

DOI: 10.11931/guihaia.gxzw201609031

引文格式: 尹玲, 方辉, 黄羽, 等. 植物 TIR-NB-LRR 类型抗病基因各结构域的研究进展 [J]. 广西植物, 2017, 37(2):186-190

YIN L, FANG H, HUANG Y, et al. Research progress on domains of plant TIR-NB-LRR resistance genes [J]. *Guihaia*, 2017, 37(2):186-190

植物 TIR-NB-LRR 类型抗病基因各结构域的研究进展

尹玲¹, 方辉¹, 黄羽², 卢江^{1,3}, 曲俊杰^{1*}

(1. 广西农业科学院 广西作物遗传改良生物技术重点开放实验室, 南宁 530007; 2. 广西农业科学院 葡萄与葡萄酒研究所, 南宁 530007; 3. 上海交通大学 农业与生物学院, 上海 200240)

摘要: 植物抗病反应是一个多基因调控的复杂过程, 在这个过程中 *R* 基因发挥了非常重要的作用。根据其氨基酸基序组成以及跨膜结构域的不同, *R* 基因可以分为多种类型, 其中 NBS-LRR 类型是植物基因组中最大的基因家族之一。TIR-NB-LRR 类型的抗病基因又是 NB-LRR 类型中的一大类, 也是目前抗病基因研究的热点。该文总结了 TIR-NB-LRR 类型抗病基因各个结构域的功能和相关的研究进展。相关研究表明, TIR 结构域主要通过自身或异源的二聚体化介导抗性信号的转导, 但也有部分研究表明, 该结构域可能参与病原菌的特异性识别。NBS 结构域常被认为具有“分子开关”的功能, 它可以通过结合 ADP 或 ATP 来调节植物抗病蛋白的构象变化, 从而调节下游抗病信号的传导。LRR 结构域在植物与病原菌互作的过程中可以通过与病原菌的无毒蛋白直接或间接互作来特异识别病原菌。也有研究发现, LRR 结构域具有调节信号传导的功能。这些信息将为研究植物抗病机理提供理论依据, 也为将来通过基因编辑技术对作物进行定向抗病育种提供思路。

关键词: 抗病基因, TIR 结构域, NBS 结构域, LRR 结构域

中图分类号: Q943, Q754 文献标识码: A 文章编号: 1000-3142(2017)02-0186-05

Research progress on domains of plant TIR-NB-LRR resistance genes

YIN Ling¹, FANG Hui¹, HUANG Yu², LU Jiang^{1,3}, QU Jun-Jie^{1*}

(1. *Guangxi Key Crop Genetic Improvement and Biotechnology Laboratory, Guangxi Academy of Agricultural Sciences, Nanning 530007, China*; 2. *Grape and Wine Research Institute, Guangxi Academy of Agricultural Sciences, Nanning 530007, China*; 3. *School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China*)

Abstract: Plant disease-resistance response is a complex process which is regulated by multiple genes. Plant resistance genes (*R* genes) play an important role in this process. *R* genes can be divided into different types based on their N-terminal and transmembrane domains. The majority of disease resistance genes in plants encode nucleotide-binding site leucine-rich repeat (NBS-LRR) proteins. The TIR-NB-LRR (TNL) type is a large family of plant NB-LRR genes. And it is also the current hot topics in the studies of plant disease resistance genes. We summarized the related research progresses of different domains of TNL proteins comprehensively in this review. TIR domain in resistance signaling via homodimerization or heterodimerization is a major role of plant TNL proteins. However, emerging roles for pathogen recognition for the plant TIR domain were identified in some researches. The NBS domain in NBS-LRR proteins was proposed to func-

收稿日期: 2016-10-24 修回日期: 2016-12-19

基金项目: 国家自然科学基金(31660567); 广西自然科学基金(2016GXNSFBA380029); 广西农业科学院科技发展基金(桂农科 2016JM14, 桂农科 2015JM28); 广西八桂学者专项([2013]3号)[Supported by the National Natural Science Foundation of China(31660567); Natural Science Foundation of Guangxi (2016GXNSFBA380029); Science and Technology Development Fund of Guangxi Academy of Agricultural Sciences (2016JM14, 2015JM28); Special Fund Program of Bagui Scholars in Guangxi([2013]3)]。

作者简介: 尹玲(1985-), 女, 山东泰安人, 博士, 助理研究员, 从事植物功能基因组学与分子设计育种研究, (E-mail) 779335723@qq.com。

*通信作者: 曲俊杰, 硕士, 助理研究员, 从事植物功能基因组学与生物信息学研究, (E-mail) 624315158@qq.com。

tion as a molecular switch. It can adjust the conformation changes of plant R proteins through binding ADP or ATP, which regulates resistance signal conduction downstream. The LRRs of plant TIR-NB-LRR proteins were predicted to interact directly or indirectly with their avirulent effectors to recognize the pathogen specifically. The information provides a good theory basis for study of plant disease-resistance mechanisms, and also provides new insights and choices for crop disease-resistance breeding directionally by gene editing technology in the future.

Key words: resistance genes, TIR domain, NBS domain, LRR domain

植物的抗病反应是一个多基因调控的复杂过程,在这个过程中植物抗病基因(Resistance gene, *R* gene)起到了非常重要的作用,也是近年来植物抗病的研究热点。根据其氨基酸基序组成以及跨膜结构域的不同,*R* 基因可以分为多种类型,其中 NBS-LRR (Nucleotide Binding Site-Leucine Rich Repeat)类型是植物基因组中最大的基因家族之一(Mchale et al, 2006)。由于氨基端的保守结构域不同,NBS-LRR 类型的抗病蛋白又分为两大类:第一类 *R* 基因编码的蛋白质在氨基端含有 Toll 及白细胞介素(IL)-1 同源的 TIR (Toll/interleukin-1 receptor like) 结构域,称为 TIR-NB-LRR(TNL)类型的抗病基因。烟草抗花叶病毒的 *N* 基因,亚麻抗条锈病 *L6* 基因,拟南芥 *RPS4* (Resistance to *Pseudomonas Syringae* 4)、*RPP1A* (Resistance to *Phytophthora parasitica* 1)、*RPP4*、*RPP5* 基因,圆叶葡萄霜霉病抗性基因 *MrRPV1* (Resistance to *Plasmopara viticola*) 和白粉病抗性基因 *MrRUN1* (Resistance to *Uncinula necator*) 等均属于此类型(Lawrence et al, 1995; Weaver et al, 2006; Feechan et al, 2013)。第二类 *R* 基因编码的蛋白质在氨基端含有螺旋卷曲结构域 CC (Coiled-coil),称为 CC-NB-LRR(CNL)抗病基因。拟南芥 *RPS2* (Resistance to *Pseudomonas Syringae* 2)、*RPM1* (Resistance to *Pseudomonas Maculicola* 1)、*RPP8* (Resistance to *Phytophthora parasitica* 8),大麦 *MLA* (for mildew-resistance locus A) 以及小麦 *Lr10* (leaf rust resistance) 抗性基因等属于此类(Shen et al, 2007; Loutre et al, 2009)。

本文对植物 TNL 类型的抗病基因各结构域功能的相关研究进展进行了总结,这些信息将为研究植物抗病机理提供很好的理论依据,也为将来通过基因编辑技术对作物进行抗病分子设计育种提供一定的思路和参考。

1 TIR 结构域功能研究进展

1.1 TIR 结构域的信号转导功能

TNL 类型的抗病基因是植物中存在的一大类,

也是目前研究较多的一种类型。其氨基端的结构域与果蝇 Toll 蛋白及哺乳动物白细胞介素 I 受体(IL-1R)蛋白同源,称为 TIR 结构域(Pan et al, 2000)。由于 TIR 结构域的氨基端序列在动植物中是保守的,而在动物中,该结构域与免疫信号传导有关,因此推测植物抗病蛋白的该结构域也可能与抗病信号的传导有关。烟草 N 蛋白结构和功能的研究为 TIR 结构域介导植物防御信号的传导提供了证据。将 Toll 或 TLR 信号传导中重要的或保守的氨基酸位点在 N 蛋白中突变,含有这些突变体的转基因烟草对烟草花叶病毒的抗性消失,病毒可以在侵染位点及其周围扩散(Dinesh-Kumar et al, 2000),这说明 N 蛋白 TIR 结构域参与了对烟草花叶病毒抗性信号的传导,而且保守的氨基酸对该信号的传导具有非常重要的作用。此外,拟南芥抗病基因 *RPS4* 或 *RPP1A* 只含有 TIR 和 NB 结构域的截短蛋白 TIR+45 或 TIR+80 片段,在没有病原菌效应蛋白诱导的情况下,也可以引起细胞坏死(Zhang et al, 2004; Weaver et al, 2006)。同样,对亚麻条锈病抗病基因 *L6* 的结构功能研究也发现,将 TIR 结构域保守氨基酸突变后或截短蛋白在亚麻叶片上瞬时表达,超敏反应也消失(Maud et al, 2011)。我们知道,细胞坏死是 *R* 基因介导的抗性反应的典型特征,它通常可以限制病原菌在侵入位点的扩散,以保卫周围的细胞。这些发现暗示着 TIR 结构域在启动植物防御反应信号方面的功能。同时,近几年对亚麻 *L6* (Maud et al, 2011)、拟南芥 NP_177436 protein (AtTIR) (Chan et al, 2010)、*RPS4* 和 *RRS-1* 蛋白(Williams et al, 2014)、*SNC1* (Suppressor of npr1-1, constitutive 1) 蛋白(Hyun et al, 2016)和圆叶葡萄 *MrRPV1* (Williams et al, 2016)的 TIR 结构域的晶体结构研究表明,TIR 结构域介导的信号转导依赖于 TIR 结构域自身或异源的二聚体化。

1.2 TIR 结构域与病原菌识别

与上述研究不同的是,也有一些实验证明 TIR 结构域和病原菌的特异识别有关。Burch-Smith et al

(2007)发现烟草 *N* 基因独立的 TIR 结构域就可以与花叶病毒的效应蛋白 p50 结合。亚麻的 *L6* 和 *L7* 基因,二者序列高度相似,仅在 TIR 区域存在 11 个氨基酸的差别,但二者却介导对不同病原菌的抗性 (Luck et al, 2000),这表明 TIR 结构域可能与病原菌的特异性识别有关。此外,还有报道表明, CNL 类抗病蛋白的 CC 结构域也表现出与 TIR 结构域类似的功能。例如,丁香假单胞菌的效应蛋白 AvrB 可以通过激活 RIPK 去磷酸化 RIN4, RIN4 的磷酸化可以导致 R 基因 *RPM1* 的激活从而启动免疫防卫反应 (Liu et al, 2011),而 *RPM1* 和 RIN4 之间的互作是通过其氨基酸的 CC 结构域完成的 (Mackey et al, 2002)。与此类似, *RPS5* 基因也通过其氨基端的 CC 结构域结合 PBS1 保卫蛋白,形成复合物参与病原菌蛋白的识别过程 (Ade & Innes, 2007)。因此, TIR 结构域在抗病反应信号传导过程和病原菌 AVR 蛋白的特别识别过程中发挥着重要作用。

2 NBS 结构域的功能及研究进展

2.1 NBS 结构域的组成

NBS 结构域,也称为 NB-ARC 结构域,其因在动物的 NOD-LRR 蛋白,哺乳动物细胞凋亡蛋白酶激活因子 Apaf-1 (Apoptotic protease-activating factor-1),植物 *R* 基因编码的抗病蛋白和秀丽线虫的细胞死亡蛋白 CED-4 (Caenorhabditis elegans death-4 protein) (Van der Biezen & Jones, 1998) 中高度保守而得名。该结构域约有 300 个氨基酸,包含多个 STAND (Signal Transduction ATPases with Numerous Domains) 家族的特征基序,分别是 P-loop、RNBS-A、Kinase2、RNBS-B、RNBS-C、GLPL、RNBS-D 和 MHDV (Mchale et al, 2006)。该结构域在植物抗病蛋白和动物免疫蛋白质的保守性比 TIR/CC 和 LRR 结构域更强,一般根据该结构域的序列设计特异引物来扩增抗病相关基因。

2.2 NBS 结构域的功能

NBS 结构域常被认为具有“分子开关”的功能,它会形成一个催化和水解核苷酸的口袋结构,可以通过结合 ADP 或 ATP 来调节植物抗病蛋白的构象变化,从而调节下游抗病信号的传导。对马铃薯 I-2 和 Mi-1 蛋白 CC-NB-ARC 结构域的生化研究表明,这些结构域与 ATP 的绑定有关 (Tameling et al, 2002),而且这种结合活性是磷酸结合环状结构 P-

loop 决定的,这个环状结构也就是我们熟知的 Walker A 基序 (Walker et al, 1982)。对于大麦的 CNL 蛋白 MLA27 的研究表明,全长的植物 NLR 蛋白在“非活化”的状态时会优先结合 ADP (Maekawa et al, 2011)。同年,关于亚麻锈病抗病蛋白 M 的研究结果也证实了这一点,而且该研究还发现, M 蛋白的自激活突变形式 D555V (D555V in the conserved MHD motif) 可以更多的结合 ATP 而非 ADP。小麦 *Pm3* 基因 NBS 结构域氨基酸的替换实验也证实,该结构域在小麦白粉病的抗性过程中起到了分子开关的作用,将个别氨基酸突变后细胞坏死反应增强, *Pm3* 介导的病原菌的广谱性扩大 (Stirnweis et al, 2014)。因此, NB-ARC 结构的相互作用与其激活下游抗病信号途径和抗病功能密切相关 (Williams et al, 2011)。

3 LRR 结构域的功能及研究进展

3.1 LRR 结构域与病原菌识别

LRR 结构域位于 NBS-LRR 类抗病基因的羧基端,由多个富含亮氨酸的重复序列组成。对动物 LRR 结构域的晶体结构研究表明,该结构域是由 β -折叠和 α -螺旋经由 loop 环连接成的桶状结构 (Kobe & Deisenhofer, 1994),而且在动物中, LRR 结构域介导蛋白与蛋白之间的互作。一直以来,植物 NBS-LRR 蛋白的 LRR 结构域被认为是与病原菌效应分子特异识别有关,而且该假设已经得到了一些证据的支持。此外, LRR 结构域的 β -折叠区存在配体结合界面,在许多植物 NBS-LRR 蛋白进化过程中经受着多样化选择压力 (Michelmore & Meyers, 1998)。尽管如此,目前对于支持 LRR 结构域直接与病原菌效应蛋白结合的实验证据还是比较有限的。

对 LRR 结构域与病原菌效应蛋白互作最有说服力的证据是来源于亚麻 *L* 基因的研究。将 *L6* 或 *L10* 基因的 LRR 结构域替换为 *L2* 的结构域后,重组的基因具有与 *L2* 一样识别特异的菌株的能力。但是,一些 *L* 基因具有相同的 LRR 结构域,但是却识别不同的病原菌,这说明 LRR 结构域之外的部分也会影响配体特异性,一些重组的 *L* 基因展示出识别新的病原菌的能力 (Ellis et al, 1999; Luck et al, 2000)。此外,利用酵母双杂交技术体外验证了效应蛋白与 NB-LRR 类抗病蛋白 Pi-ta、RRS1-R 之间的直接互作。Pi-ta 蛋白单独的 LRR 结构域就可以

与对应的无毒蛋白 Avr-Pita 互作,同时感病品种中的 *Pita* 基因与抗病品种相比,在 LRR 结构域的末端存在 A918S 突变,而且体内免疫共沉淀实验也检测到了 Avr-Pita 与全长 Pi-ta 蛋白之间的结合,这为 LRR 结构域与病原菌效应蛋白结合提供了证据支持(Jia et al,2000)。但在 RRS1-R 只有全长蛋白可以与其对应的无毒蛋白 PopP2 互作,单独的 LRR 结构域并不可以,这也暗示着这种识别可能通过多个结构域的作用,或需要某种特殊的蛋白质构象(Deslandes et al,2003)。最近研究表明,LRR 结构域通过与 ARC2 结构域的缔合或解缔合来激活依赖于病原菌诱导的抗性(Slootweg & Goverse,2013)。此外,拟南芥 *RPP1* 基因的 LRR 结构域与效应蛋白 ATR1 直接互作(Steinbrenner et al, 2015)。本课题组的最新研究也表明,圆叶葡萄霜霉病抗性基因 *MrRPV1* 和白粉病抗性基因 *MrRUN1* 基因的 LRR 结构域互换后,分别转化到感病的欧亚种葡萄中,转基因苗的叶片对霜霉病和白粉病的抗性随之改变,这说明,TNL 类抗病蛋白的 MrRPV1 和 MrRUN1 的 LRR 结构域确实介导了病原菌的特异性识别。

3.2 LRR 结构域与信号转导

LRR 结构域具有调节信号传导的功能。对于拟南芥 RPS2、RPS5 和 RPP1A 的研究发现,LRR 结构域具有负调节抗性信号传导的功能,因为 LRR 结构域缺失后,防御反应一直处于激活状态(Tao et al,2000;Weaver et al,2006)。同样,过表达马铃薯 *Rx* 基因 LRR 结构域的截短蛋白可以使超敏反应加强(Inohara et al,2005)。类似的,脊椎动物受体蛋白 Nod2 的截短实验也表明,即使只截短部分的 LRR 结构域,就可以极大的增强对转录因子 NF- κ B 的激活能力(Tanabe et al,2004)。而且,Rx-GPA2 嵌合蛋白的表达实验表明,LRR 结构域中至少有 2 个区域对于结合 NBS 区域实现抑制信号传导起作用(Rairdan & Maffett,2006)。与上述研究矛盾的是,也有研究表明 LRR 具有正调控功能。将 *MI-1.2* 基因的 LRR 域或 NBS-LRR 域替换为其同源基因 *MI-1.1* 的 LRR 结构域后,重组后的嵌合蛋白表现出组成型活性(Hwang et al,2000),LRR 结构域的突变可以导致这种组成型活性消失,这表明这种活性的产生是 LRR 结构域正调控而非负调控的结果(Hwang & Williamson,2003)。此外,对 *Rx* 和 RPS5 抗病蛋白 LRR 结构域的突变研究也均证实了这种推测(Warren et al,1998;Rairdan & Maffett,2006)。

4 研究展望

植物的抗病基因,尤其是 TNL 和 CNL 类型的 *R* 基因,一直以来都是植物抗病性研究的热点和重点,也是植物与病原菌互作研究中的一个重要方面。近年来,高通量测序技术飞速发展,越来越多的植物基因组序列被公布,大量抗病基因从基因组或转录组数据中被挖掘出来,越来越多的 *R* 基因也被克隆出来。这些基因资源为探究植物抗病的分子机制提供了研究方向和理论依据,也为抗病育种提供了丰富的抗性资源。目前对于植物抗病基因的结构以及各结构域的功能已有全面的认识,但对于抗病基因介导的表达调控机制还有待更深入的研究,以明确整个的抗病通路。同时,伴随着如 CRISP/CAS9 等新的基因编辑技术的出现,明确 *R* 基因介导的整个抗性机制将为通过新的基因编辑技术实现定向抗病育种提供了新的思路和更多的选择。

参考文献:

- ADE J, DEYOUNG BJ, GOLSTEIN C, et al, 2007. Indirect activation of a plant nucleotide binding site-leucine-rich repeat protein by a bacterial protease [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 104 (7):2531-2536.
- BURCH-SMITH TM, SCHIFF M, CAPLAN JL, et al, 2007. A novel role for the TIR domain in association with pathogen-derived elicitors [J]. Plos Biol, 5(3):e68.
- CHAN SL, MUKASA T, SANTELLI E, et al, 2010. The crystal structure of a TIR domain from *Arabidopsis thaliana* reveals a conserved helical region unique to plants [J]. Prot Sci, 19: 155-161.
- DESLANDES L, OLIVIER J, PEETERS N, et al, 2003. Physical interaction between RRS1-R, a protein conferring resistance to bacterial wilt, and PopP2, a type III effector targeted to the plant nucleus [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 100(13):8024-8029.
- DINESH-KUMAR SP, THAM WH, BAKER BJ, 2000. Structure-function analysis of the tobacco mosaic virus resistance gene *N* [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 97(26):14789-14794.
- ELLIS JG, LAWRENCE GJ, LUCK JE, et al, 1999. Identification of regions in alleles of the flax rust resistance gene L that determine differences in gene-for-gene specificity [J]. Plant Cell, 11(3): 495-506.
- FEECHAN A, ANDERSON C, TORREGROSA L, et al, 2013. Genetic dissection of a TIR-NB-LRR locus from the wild North American grapevine species *Muscadinia rotundifolia* identifies paralogous genes conferring resistance to major fungal and oomycete pathogens in cultivated grapevine [J]. Plant J, 76: 661-674.
- HWANG CF, BHAKTA AV, TRUESDELL GM, et al, 2000. Evidence for a role of the N terminus and leucine-rich repeat region of the Mi gene product in regulation of localized cell death

- [J]. *Plant Cell*, 12(8):1319–1329.
- HWANG CF, WILLIAMSON VM. 2003. Leucine-rich repeat-mediated intramolecular interactions in nematode recognition and cell death signaling by the tomato resistance protein Mi [J]. *Plant J*, 34(5):585–593.
- HYUN K, LEE Y, YOON J, et al, 2016. Crystal structure of *Arabidopsis thaliana* SNC1 TIR domain [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 481(1): 146–152.
- INOHARA N, CHAMAILLARD M, MCDONALD C, et al, 2005. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease [J]. *Ann Rev Biochem*, 74:355–383.
- JIA Y, MCADAMS SA, BRYAN GT, et al, 2000. Direct interaction of resistance gene and avirulence gene products confers rice blast resistance [J]. *Embo J*, 19(15):4004–4014.
- KOBE B, DEISENHOFER J, 1994. The leucine-rich repeat: a versatile binding motif [J]. *Trends Biochem Sci*, 19(10):415–421.
- LAWRENCE GJ, FINNEGAN EJ, AYLIFFE MA, et al, 1995. The L6 gene for flax rust resistance is related to the *Arabidopsis* bacterial resistance gene *RPS2* and the tobacco viral resistance gene *N* [J]. *Plant Cell*, 7(8):1195–1206.
- LIU J, ELMORE JM, LIN ZJD, et al, 2011. A receptor-like cytoplasmic kinase phosphorylates the host target RIN4, leading to the activation of a plant innate immune receptor [J]. *Cell Host Microbe*, 9(2): 137–146.
- LOUTRE C, WICKER T, TRAVELLA S, et al, 2009. Two different CC-NBS-LRR genes are required for Lr10-mediated leaf rust resistance in tetraploid and hexaploid wheat [J]. *Plant J*, 60(6):1043–1054.
- LUCK JE, LAWRENCE GJ, DODDS PN, et al, 2000. Regions outside of the leucine-rich repeats of flax rust resistance proteins play a role in specificity determination [J]. *Plant Cell*, 12(8): 1367–1377.
- MACKAY D, HOLT BF, WIIG A, et al, 2002. RIN4 Interacts with *Pseudomonas syringae*, type III effector molecules and is required for RPM1-Mediated Resistance in *Arabidopsis* [J]. *Cell*, 108(6):743–754.
- MAEKAWA T, CHENG W, SPIRIDON L, et al, 2011. Coiled-coil domain-dependent homodimerization of intracellular barley immune receptors defines a minimal functional module for triggering cell death [J]. *Cell Host Microb*, 9(3):187–199.
- MAUD B, THOMAS V, SIMON W, et al, 2011. Structural and functional analysis of a plant resistance protein tir domain reveals interfaces for self-association, signaling, and autoregulation [J]. *Cell Host Microb*, 9(3):200–211.
- MCHALE L, TAN X, KOEHL P, et al, 2006. Plant NBS-LRR proteins: adaptable guards [J]. *Genom Biol*, 7(4):1–11.
- MICHELMORE RW, MEYERS BC, 1998. Clusters of resistance genes in plants evolve by divergent selection and a birth and death process [J]. *Genom Res*, 8(11):1113–1130.
- PAN Q, WENDEL J, FLUHR R, 2000. Divergent evolution of plant NBS-LRR resistance gene homologues in dicot and cereal genomes [J]. *J Mol Evol*, 50(3):203–213.
- RAIRDAN GJ, MOFFETT P, 2006. Distinct domains in the ARC region of the potato resistance protein Rx mediate LRR binding and inhibition of activation [J]. *Plant Cell*, 18(8):2082–2093.
- SHEN QH, SAIJO Y, MAUCH S, et al, 2007. Nuclear activity of mla immune receptors links isolate-specific and basal disease-resistance responses [J]. *Science*, 315(5815):1098–1103.
- SLOOTWEG EJ, GVERSE A, 2013. Structural determinants at the interface of the ARC2 and leucine-rich repeat domains control the activation of the plant immune receptors Rx1 and Gpa2 [J]. *Plant Physiol*, 162(3):1510–1528.
- STEINBRENNER AD, GORITSCHNIG S, STASKAWICZ BJ, 2015. Recognition and activation domains contribute to allele-specific responses of an *Arabidopsis* NLR receptor to an oomycete effector protein [J]. *PLoS Pathog*, 11(2): e1004665. doi: 10.1371/journal.ppat.1004665.
- STIRNWEIS D, MILANI SD, JORDAN T, et al, 2014. Substitutions of two amino acids in the nucleotide-binding site domain of a resistance protein enhance the hypersensitive response and enlarge the PM3F resistance spectrum in wheat [J]. *Mol Plant Microb Interact*, 27(3): 265–276.
- TAMELING WI, ELZINGA SD, DARMIN PS, et al, 2002. The tomato *R* gene products I-2 and MI-1 are functional ATP binding proteins with ATPase activity [J]. *Plant Cell*, 14(11):2929–2939.
- TAO Y, YUAN F, LEISTER RT, et al, 2000. Mutational analysis of the *Arabidopsis* nucleotide binding site-leucine-rich repeat resistance gene *RPS2* [J]. *Plant Cell*, 12(12):2541–2554.
- TANABE T, CHAMAILLARD M, OGURA Y, et al, 2004. Regulatory regions and critical residues of NOD2 involved in muramyl dipeptide recognition [J]. *Embo J*, 23(7):1587–1597.
- VAN DER BIEZEN EA, JONES JD, 1998. Plant disease-resistance proteins and the gene-for-gene concept [J]. *Trends Biochem Sci*, 23(12):454–456.
- WALKER JE, SARASTE M, RUNSWICK MJ, et al, 1982. Distantly related sequences in the alpha- and beta- subunits ATP synthase, myosin, kinases, and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold [J]. *Embo J*, 1(8):945–951.
- WARREN RF, HENK A, MOWERY P, et al, 1998. A mutation within the leucine-rich repeat domain of the *Arabidopsis* disease resistance gene *RPS5* partially suppresses multiple bacterial and downy mildew resistance genes [J]. *Plant Cell*, 10(9): 1439–1452.
- WEAVER LM, SWIDERSKI MR, LI Y, et al, 2006. The *Arabidopsis thaliana*, TIR-NB-LRR R-protein, RPPIA; protein localization and constitutive activation of defence by truncated alleles in tobacco and *Arabidopsis* [J]. *Plant J*, 47(6):829–840.
- WILLIAMS SJ, SORNARAJ P, DECOURCYRELAND E, et al, 2011. An autoactive mutant of the M flax rust resistance protein has a preference for binding ATP, whereas wild-type M protein binds ADP [J]. *Mol Plant Microb Interact*, 24(8):897–906.
- WILLIAMS SJ, SOHN KH, WAN L, et al, 2014. Structural basis for assembly and function of a heterodimeric plant immune receptor [J]. *Science*, 344:299–303.
- WILLIAMS SJ, YIN L, FOLEY G, et al, 2016. Structure and function of the TIR domain from the grape NLR protein RPV1 [J]. *Front Plant Sci*, 7:1850. doi: 10.3389/fpls.2016.01850.
- ZHANG Y, DOREY S, SWIDERSKI M, et al, 2004. Expression of *RPS4*, in tobacco induces an *AvrRps4*-independent HR that requires *EDS1*, *SGT1* and *HSP90* [J]. *Plant J*, 40(2):213–224.