

단백질 분해가 식물의 진균 병 진전에 미치는 영향

안일평* · 박상렬 · 배신철

농촌진흥청 국립농업과학연구원 농업생명자원부 신작물개발과

The Roles of Protein Degradation During Fungal-plant Interactions

Il-Pyung Ahn*, Sang-Ryeol Park and Shin-Chul Bae

Bio-crops development Div., Dept. Agricultural Biotech., Nat'l. Acad. Agricultural Science, Rural Development Administration, Suwon 441-707, Korea

(Received October 27, 2010. Accepted December 10, 2010)

ABSTRACT: Plant pathogenic fungi are the most diverse and drastic causal agents of crop diseases threatening stable food production all over the world. Plant have evolved efficient innate immune system to scout and counterattack fungal invasion and pathogenic fungi also developed virulence system to nullify plant resistance machinery or signaling pathways and to propagate and dominate within their niche. A growing body of evidences suggests that post translational modifications (PTMs) and selective/nonselective degradations of proteins involved in virulence expression of plant pathogenic fungi and plant defense machinery should play pivotal roles during the compatible and incompatible interactions. This review elucidates recent investigations about the effects of PTMs and protein degradations on host defense and fungal pathogens' invasions.

KEYWORDS : Effectors, Post translational modification, Protein degradation

식물을 침해하는 세균, 바이러스, 곰팡이 및 조균류 등의 병원체들은 계속 식물을 공격하고 증식하여 생태계 내에서 자신의 영역을 넓히려 한다. 식물은 병원체들의 침입을 초기에 감지하고 또 자신을 보호하기 위해서 병원체의 침입을 억제하는 자기 면역 체계를 발전시켜 왔으며 이는 병원체 종 전체에 강력한 선택압력으로 작용해 왔다. 결과 병원체 종의 여러 집단 중 식물의 면역·방어체계를 감소·무력화 시키는 새로운 침입 기작을 가진 집단이 병원체 종 내에서 우점하게 된다. 이러한 병원체 집단의 변화는 거꾸로 식물 종에 대한 선택압력으로 작용하고 우점한 병원체 집단의 새로운 침입 기작을 무력화할 수 있는 방어수단을 진화시킨 식물 집단이 식물 종 내에서 우점하게 된다. 상호간의 선택압력 발생에 의한 식물과 병원균의 집단 진화는 어느 한 쪽이 없어지지 않는 한 동정 평형을 유지하고 있으며 공진화의 가장 전형적인 예 중 하나이다.

Flor는 아마 · 녹병 시스템에서 병원체의 비병원성 유전자 및 식물의 저항성 유전자에 대한 개념을 도입하여 식물-병원체 간 방어와 공격을 유전학적으로 설명하였다(Flor, 1955, 1971). 이 유전자 대 유전자 가설(gene-for-gene hypothesis)은 세포괴사(HR; hypersensitive response)를 근간으로 하여 식물의 품종 내 저항성 발현을 완벽하게 설명할 수 있지만

비기주 저항성(nonhost resistance) 및 다수의 인자에 의한 병원성과 저항성 발현을 설명하기는 어려웠다. 지난 20년 간 애기장대와 *Pseudomonas syringae*를 이용한 다수의 분자 생물학적·유전학적·생화학적 연구들로 상기 분야에 대한 설명이 가능해지기 시작했다(Jones and Dangl, 2006). 이들은 식물의 방어기제를 식물 침입 초기 과정에서 병원균이 생산하는 분비체상(PAMP; pathogen-associated molecular pattern)을 인식하는 상인식수용체(PRR; pattern recognition receptor)에 의한 분비체상유도면역(PTI; PAMP-triggered immunity)과 PTI 이후 비병원성 유전자 산물(Avr 혹은 effector)과 저항성 유전자산물(R) 간 인식에 의해 진행되는 저항성면역(ETI; effector-triggered immunity)으로 구분하였다. 병원체가 분비체상유도면역을 극복하면 기주-기생체 관계가 성립되고 그 후 기주의 저항성 유전자 산물이 병원체의 effector를 조기에 인식하면 저항성과 관련된 면역기제가 차례로 발현되어 최종적으로 세포괴사가 일어나 병원균은 더 이상 기주와 영양수수 관계를 유지하지 못하게 되어 저항성이 발현된다. 분비체상유도면역이나 저항성면역 모두에서 비병원성 유전자 산물이나 저항성 유전자 산물에 대한 ubiquitin 부가반응(ubiquitination) 등 선별적 단백질 분해 과정은 병 진전에 결정적인 영향을 미친다. 현재 분비체상 분석, 비병원성/저항성 유전자 산물 간의 생화학적 분석 및 이에 의한 병 진전 양상 변화 등은 대부분 애기장대와 토마토를 침해하는 *Pseudomonas syringae*와 조

*Corresponding author <E-mail: jinhyung@korea.kr>

균인 *Phytophthora* 속에서 주로 이루어져 있고 진균의 경우 토마토 병원균인 *Cladosporium fulvum* 이외에는 본격적인 연구가 이루어진 경우가 흔치 않다.

이 논문에서는 비선택적 단백질 분해 반응과 ubiquitin 부가 반응을 포함한 선택적 단백질 분해 반응이 진균 effector와 식물 방어관련 단백질에 미치는 영향을 고찰한 후 각각의 기제가 중요한 역할을 하는 진균병 진전·병 방어 시스템을 알아보고자 한다.

단백질 분해 반응

세포자가포식 (Autophagy/autophagocytosis)

세포자가포식은 영양 결핍 상태에 있는 세포나 급격한 분화 상태에 있는 세포에서 흔히 관찰되는 자가 성분 분해 현상이며 세포생장, 분화 및 항상성 유지에 기여한다. 세포자가포식작용은 macroautophagy, microautophagy, chaperone-mediated autophagy 중 일반적으로 macroautophagy를 일컫는다. 이 기작은 영양 결핍 상태에 있는 세포에서 보다 더 필요성이 큰 대사과정으로 영양분 및 세포 내 자원들이 집중될 수 있도록 작용한다. 세포가 위기상황이나 급격한 분화 단계에 처했을 경우 필요성이 상대적으로 덜한 대사과정에 관여하고 있는 단백질들이나 분화 상 제거되어야 할 미소기관 및 단백질들은 세포 내에서 자가포식체(autophagosome)에 둘러싸이게 되는데 이 이중막 구조는 자가포식체의 전구체(autophagosome precursor)인 작은 막구조들이 연장·결합되어 형성된다. 이후 자가포식체의 외막에 lysosome들이 결합하여 자가소화체(autolysosome)가 형성된 후 lysosome의 가수분해작용에 의해 막 내부의 단백질들이 분해되고

분해산물들은 필요성이 큰 대사과정이나 분화단계상 과정에서 재이용된다. 이 일련의 과정들은 자가포식 관련 유전자(*Atg*; autophagy-related gene)들이 조절한다.

세포자가포식은 병원균의 침입전단계 분화 및 식물의 방어작용에 관여하고 있다. 도열병균(*Magnaporthe oryzae*)과 오이 탄저병균(*Colletotrichum orbiculare*)은 기주인 벼를 침해하기 전 접촉표면의 소수성이나 군기를 인지한 후 발아하여 침입특이구조인 부착기(appressorium)를 형성한 다음 부착기 내부에서 생성되는 glycerol이나 대사산물 농도차이로 인한 팽압으로 벼 표면을 뚫고 침입균사(infection hyphae)를 뚫어 기주를 침해한다. 이 과정은 도열병균과 탄저병균의 침입특이적 분화과정으로서 기주 침입 및 병원성 발현에 필수적이다. 이 두 종의 genome에 존재하는 *Atg5* 혹은 *Atg8* 유전자 부위에 dual replacement를 통해 *hph* cassette를 위치특이적으로 도입하여 만들어진 *atg* 결손변이체들은 부착기를 제대로 분화시키지 못했고 부착기를 형성하더라도 병원성을 상실했으며 결손 유전자를 다시 도입하여 발현시켰을 때 병원성을 회복하였다(Asakura 등 2009; Kershaw and Talbot, 2009; Lu 등 2009; Veneault-Fourrey 등 2006; Wilson and Talbot, 2009). 당연한 듯 보이지만 이러한 유전자들의 결손은 분생포자 형성이나 유성생식에 문제를 일으켰다. 이러한 결과는 세포자가포식이라는 분화특이적·비선택적 단백질 분해가 병원성 발현을 포함한 진균의 정상적 분화에 필수적임을 증명하는 것이다.

세포자가포식은 세포사멸을 조절하여 기주의 병 방어에도 관여한다. 모델 식물 중 하나인 *Nicotiana benthamiana*에 VIGS(virus-induced gene silencing)를 이용하여 *ATG6*의 발현을 저지한 다음 *Tobacco mosaic virus*를 접종하고 이를

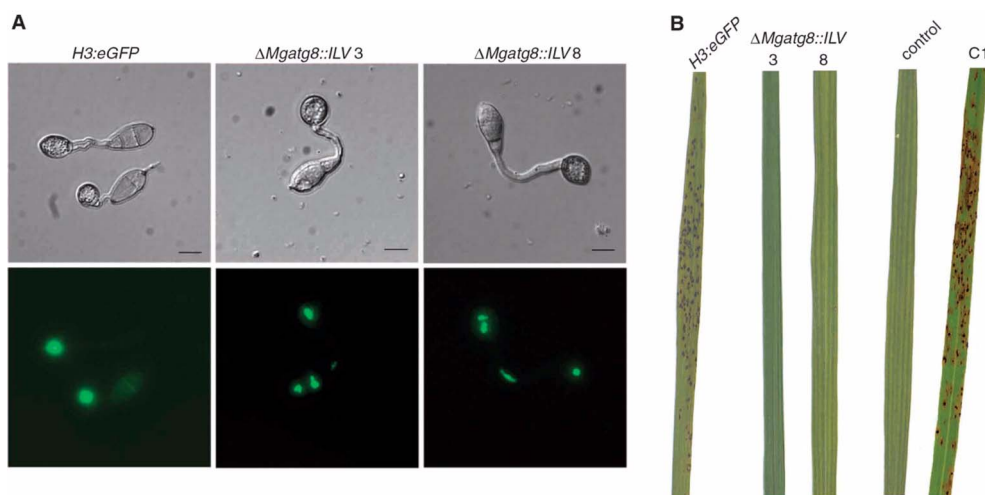


Fig. 1. Disruption of autophagy in *M. grisea* prevents rice blast disease (Veneault-Fourrey et al. 2006). (A) Micrographs showing appressorium development and nuclei in *H3:eGFP* and two $\Delta Mgat8::ILV$ mutants. Scale bars, 10 μm . (B) $\Delta Mgat8::ILV$ mutants are unable to cause rice blast disease. Seedlings of rice cultivar CO-39 were inoculated with uniform conidial suspensions of *H3:eGFP* or $\Delta Mgat8::ILV$ mutants 3 and 8. Seedlings were incubated for 5 days to allow development of disease symptoms. Reintroduction of the *MgATG8* gene restored the ability to cause rice blast disease to a $\Delta Mgat8$ mutant (C1). "Control" represents a mock inoculation with 0.2% gelatin.

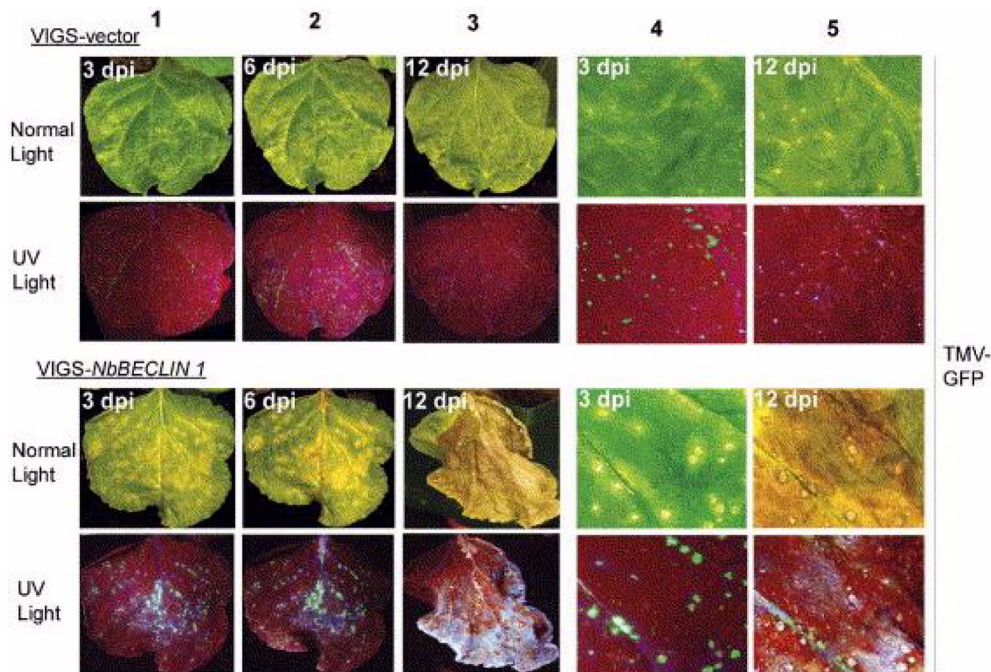


Fig. 2. *BECLIN 1* Is Required to limit the spread of TMV-induced PCD in *NN* plants (Liu et al, 2005). TMV-GFP-induced PCD was assessed in nonsilenced control and *BECLIN 1*-silenced plants. Mock-inoculated *BECLIN 1*-silenced plants also served as a control. Representative photographs of TMV-GFP or mock-inoculated leaves were taken under normal light and UV light. Photographs shown in panels 4 and 5 are higher magnification images of the leaves shown in panels 1 and 3, respectively. Red color in the background of GFP fluorescence in the UV light photographs is due to the autofluorescence from chlorophyll. Infection foci in 12 dpi leaves are white under UV light because virus is already cleared in these samples. Results were reproduced in at least five independent experiments using three or more plants in each experiment. dpi, days post infection.

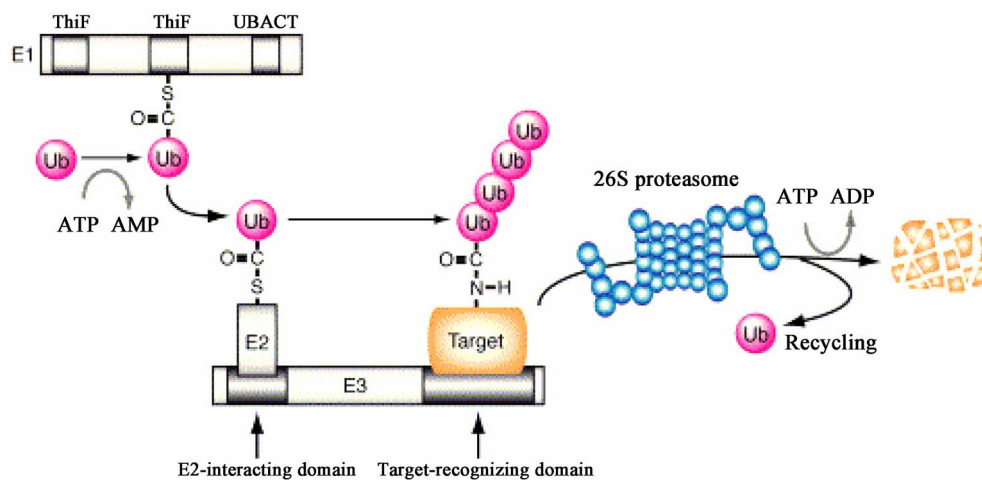


Fig. 3. The ubiquitylation pathway and its associated enzymes (Hatakeyama and Nakayama, 2003). E1 enzymes contain two ThiF motifs that allow them to form a thiol-ester bond with ubiquitin (Ub) in an ATP-dependent manner; they also contain a UBACT domain at their carboxyl termini. Ubiquitin is then transferred via E2 and E3 (which possesses both an E2-interacting domain and a target-recognizing domain) to a lysine residue of the target protein, to which it is linked by an isopeptide bond. Polyubiquitylated target proteins are recognized by the S5a subunits of the 26S proteasome and degraded in an ATP-dependent manner. The ubiquitin moieties on the target are removed by deubiquitylating enzymes and recycled.

대조구와 비교하였다. *ATG6* 발현 억제 후 접종한 잎에서도 저항성 유전자 N의 작용에 의해 대조구와 마찬가지로 세포괴사가 일어났다. 하지만 실험구에서는 이 세포괴사가 접종

영역에 제한되지 않고 계속 진전되어 접종엽이 거의 모두 고사하였고 대조구에서는 정상적으로 세포괴사가 접종영역에만 제한되었다(Liu 등 2005). 이는 기주에서 일어나는

저항성면역과 그에 수반한 세포괴사에 의한 저항성 병 방어의 마지막 조절단계에서 세포자가포식이 중요한 역할을 하고 있음을 보여준다.

Ubiquitin 부가반응

Proteasome은 여러 가지 속도 제한적 효소, 전사 조절자(TF; transcription factor) 및 필수 조절 단백질들의 분해를 촉매하며 lysosome에 의한 비선택적 단백질 분해 이외의 단백질 분해를 조절하는 효소군의 주된 복합 효소이다. 이 효소는 정상적인 세포괴사에 수반하는 단백질 분해나 돌연변이, 또는 전사 후 손상에 의해 발생하는 비정상적 단백질의 신속한 분해를 담당한다. Ubiquitin 결합이 기질단백질에 연속적으로 부가되면 고분자량의 단백질 중합체(ubiquitinated protein)가 형성되고, 26S proteasome은 이를 빠르게 분해한다. 기질 단백질 분해 후 ubiquitin은 다시 재활용된다. Ubiquitination은 세포 내에서 단백질 분해의 신호로 인산화와 더불어 조절인자로 작용하는 경우가 많다. Ubiquitination system에서 특히 E3 ubiquitin ligase는 기질단백질을 선택하는 중요한 역할을 담당하고 있다. U-box family, HECT domain family 및 SCF(Skp1- Cullin/Cdc53- E-box protein) 복합체와 APC/C(Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome) 복합체가 주종인 RING family 등 크게 3종류의 대표적인 E3 ubiquitin ligase system이 밝혀졌으며, 효모에서 진균에 이르는 모든 진핵생물에 두루 잘 보존되어 있다.

Proteasome 효소군은 ATP를 소모하며 단백질을 분해하고 20S core 한 개와 그 양 끝에 부착되는 두 개의 19S regulator 두 개로 구성되어 있다. 이 복합체는 76개 아미노산으로 이루어진 작은 단백질인 ubiquitin이 결합하여 표지되어 있는 기질 단백질들을 선별적으로 분해하는데 기질 단백질에 대한 ubiquitin 부가 반응인 ubiquitination은 E1, E2, E3에 의한 연속적 효소반응으로 구성된다(Hatakeyama and Nakayama, 2003). 먼저 ubiquitin이 ATP 분해 과정에서 발생하는 에너지를 이용하여 ubiquitin 활성화 효소(ubiquitin-activating enzyme)인 E1에 결합하고 활성화된 ubiquitin은 ubiquitin 결합 효소(ubiquitin-conjugating enzyme)인 E2로 전이된다. E2와 결합한 ubiquitin은 대부분의 경우 E2와 ubiquitin ligase인 E3 및 기질 단백질이 complex를 이룬 상태에서 E2에서 기질 단백질로 전이된다. 이런 반응이 연속적으로 일어날 경우 하나의 기질 단백질에는 복수의 ubiquitin이 사슬 형태로 첨가되게 되는데 ubiquitin이 하나나 두 개 첨가되는 mono/biubiquitination의 경우 기질단백질의 분해표지보다는 효소활성과 연관되는 단백질 변형인 경우가 많으며 4개 이상의 ubiquitin이 연쇄적으로 부가되는 polyubiquitination이 일어날 경우 비로소 26S proteasome이 분해해야 할 단백질로 인지된다. 따라서 단백질 분해 표지(kiss of death)는 대부분의 경우 polyubiquitination이다(Pajerowska-Mukhtar and Dong, 2009).

전술한 ubiquitin 부가반응 관련 유전자들은 매우 다양하며

각 생물체 내에서 하나 이상의 단백질을 기질로 삼고 있다. 애기장대 유전체 분석 결과 전체 유전정보의 약 6% 정도가 ubiquitin 부가반응 관련 유전자들이었으며 애기장대와 벼에서 U-box E3 ligase는 각각 61개, 77개 존재하고 있음이 밝혀졌다(Zeng 등 2008). 이는 ubiquitin 부가반응 및 이의 기질 단백질들 간의 관계가 병 저항성 발현을 비롯한 다수의 세포 내 생화학적 반응과 대사경로를 조절하고 있음을 의미한다.

지금까지 여러 생물에서 다양한 종류의 E3 ubiquitin ligase가 발견되고 있으며, 그 자세한 생리학적 기능을 밝히기 위해 많은 연구가 수행되고 있다.

병원성 발현에서 ubiquitin 부가반응의 역할이 가장 전형적으로 드러난 경우는 토마토의 Fen/CERK1/Pto/Prf 저항성 관련 복합체와 병원세균인 *Pseudomonas syringae* pv. *tomato* strain DC3000(DC3000)이 3형 분비체계(T3SS; type III secretion system)를 통하여 기주로 주입하는 AvrPto의 관계이다. Guard hypothesis에 따르면 기주의 Pto는 감시자(guard)로서 병원균 침입 후 분비체상유도면역이 붕괴된 후 effector인 AvrPto를 감지한다(Abramovitch and Martin, 2004; Dangl and Jones, 2001; Rosebrock 등 2007). AvrPto가 있을 경우 Pto는 병원균이 침입했음을 실질적으로 저항성을 유발하는 Prf에 전달하고 세포괴사에 이르는 공통적인 저항성면역이 활성화된다. 비병원성 유전자 산물이자 effector인 AvrPto는 C말단 부위에 E3 ligase활성을 가지고 있으며 이로 인해 Pto와 저항성 복합체의 구조를 견고하게 해 주는 Fen에 ubiquitin을 부가시킨 다음 기주의 26S proteasome이 Fen-ubiquitin 복합체를 분해하도록 하여 저항성을 붕괴시키려 한다. 이에 대한 대책으로 Pto와 Fen은 인산화를 통해 AvrPto의 E3 ligase활성을 무력화시키려 한다. 저항성 복합체의 구조가 견고하고 Pto의 인산화 활성이 강화되어 발현되면 effector에 의한 저항성 기구 붕괴작용은 무력화되고 저항성이 발현된다(Ntoukakis 등 2009). 이와 반대로 병원균의 effector가 식물의 ubiquitin 부가반응의 기질인 경우가 조균류에서 보고되었다. 조균류인 *Phytophthora infestans*에서 기주 침입과정 중 분비되는 Avr3a effector는 기주로의 이동을 유도하는 RXLR motif를 가지고 있다. 이 effector는 기주인 감자의 원형질에서 인식되어 R3a 의존적 세포괴사를 유도한다(Armstrong 등 2005). 이에 대한 최근 연구는 Avr3a가 U-box 단백질인 CMPG1의 기질로서 ubiquitin 부가 후 26S proteasome에서 분해되며 RNA 간섭(RNAi; RNA interference)으로 CMPG1발현을 억제할 경우 감자에서 세포괴사를 억제하고 저항성을 약화시킴을 보고하였다(Birch 등 2009). 이 결과는 Avr3a 의존적 병 진전을 억제하는 데에 CMPG1에 의한 ubiquitin 부가반응이 필수적임을 증명한다. CMPG1의 역할에 대한 연구는 토마토 잎곰팡이 병에서 잘 연구되어 있다. Avr9를 가지고 있는 *Cladosporium fulvum*을 이에 대응하는 유전자인 Cf-9를 가지고 있는 토마토에 접종하면 저항성이 유도되고 세포괴사가 일어나며 그 과정에서 많은 유

전자의 발현이 유도되는데 이 토마토 유전자들을 총칭하여 *ACRE* 유전자(*Avr9/Cf-9 rapidly elicited gene*)라 한다. 이 유전자들 중 몇 개가 CMPG1이었으며 RNAi를 이용하여 CMPG1의 발현을 억제시킨 토마토에 *Avr9*을 발현하는 잎곰팡이 균을 접종하면 대조구와 비교하여 세포괴사가 현저히 감소하고 저항성도 약화된 반면 CMPG1을 과발현시킨 후 동일한 균을 접종하면 대조구와 비교하여 저항성 발현이 증가되었다(Gonzalez-Lamothe 등 2006). 이는 CMPG1이 잎곰팡이 병 저항성에 필수적임을 보여주는 것이다.

진균 effector의 경우 *AvrPto*와 같은 연구는 아직까지 수행된 바 없지만 ubiquitin 부가반응이 병원성이나 저항성 발현에 매우 중요한 역할을 할 것이라는 추론이 가능한 근거가 있다. *Grr1*은 효모, 빵곰팡이(*Neurospora crassa*), *Aspergillus*, *Fusarium* 등 전체 유전체 정보가 파악된 진균 거의 모두에서 존재하고 있는 유전자로서 F-box 단백질 유전자이다. 정상적인 효모는 탄소원 결핍 조건에서 영양생장이나 체세포분열보다는 감수분열을 하려 하고 포자를 형성하려 한다. *grr1* 돌연변이체는 탄소원이 많이 존재하더라도 계속 감수분열과 포자형성을 하려 하는데 이는 포자형성을 촉진하는 인산화 단백질인 IME2가 분해되지 않고 계속 활성을 발휘하기 때문이다. 연구결과 *Grr1*은 F-box 단백질로서 이의 SCF^{Grr1P} 복합체는 IME2를 기질로 삼아 ubiquitin을 부가시킨 후 26S proteasome에서 분해시키는 것으로 관찰되었으며 이와 유사한 결과가 *Aspergillus*에서도 보고되었다(Jonkers and Rep, 2009; Krappmann 등, 2006; Purnapatre 등, 2005). 식물 병원균인 *Gibberella zeae*의 경우 *GrrA*의 orthologue인 *fbp1* 변이체는 보리에 대한 병원성을 거의 상실하였으며 배지상에서의 생장속도도 저하되었고 유성생식능력도 소실되었다(Han 등, 2007). 기존의 연구결과와 비교해 볼 때 *Fbp1* 계열의 단백질들은 식물병원균에서 거의 모두 병원성 조절에 관여하고 있는 것으로 보인다. 도열병균에서 *Fbp1*의 orthologue는 Pathogenicity1(PTH1)인데 이의 삽입 돌연변이체는 벼에 대한 병원성을 상실하였다(Sweigard 등 1998). 이러한 결과들은 모두 *Fbp1* orthologue들이 매우 중요한 virulence factor로서 작용한다는 것을 보여주지만 식물에서 이 유전자들이 어떤 기작을 통해 그 영향력을 발휘하는지는 아직 불분명하다.

최근 벼에서 도열병 저항성 유전자인 *Piz-t7*가 클로닝되었으며 이의 파트너인 *AvrPiz-t7*가 도열병균에서 또한 클로닝되었다. *AvrPiz-t7*는 108개의 아미노산으로 구성되어 있으며 N 말단에 18개의 signal peptide를 가지고 있다. 이 effector와 상호작용하는 벼 유전자 산물을 검색하기 위해 *AvrPiz-t7*를 bait로 하여 yeast two-hybridization을 수행한 결과 12개의 벼 유전자가 검출되었으며 이 중 3개 유전자는 RING E3 ligase를, 또 하나의 유전자는 효모의 UFD1 orthologue였다(Shirsekara 등, 2010). 이들의 병원성 발현이나 저항성 발현에 있어서의 역할에 대한 연구는 진행 중이며 생화학적 분석도 수행 중에 있다.

적요

농업경영측면에서, 또 균학적생화학적 측면에서도 식물을 침해하는 진균들의 연구는 반드시 필요하며 병 발생이나 저항성 발현 기작 구명은 기주와 기생체에 대한 연구를 동시에 진행해야 정확히 파악할 수 있다. 현재 병원균이 생산하는 분비체상과 비병원성 인자에 대한 연구는 많은 경우 세균에서 수행되고 있으며 사상균 중 조균인 *Phytophthora*와 진균인 *Cladosporium*에서만 병원균의 effector 복합체와 기주의 저항성 기작 간 관계가 같이 진행되고 있을 뿐이다. 앞에서 살펴보았듯 진균-기주 체계에서 단백질 분해가 병원성 조절 및 침입에 관여한다고 정확히 알려진 것은 단지 수중에 불과하며 그 기작도 세포자가포식과 ubiquitin 부가반응에 제한되어 있다. Post translational modification과 단백질 분해기작이 대단히 다양하고 거의 모든 진핵생물 체계에서 관찰되고 있음을 고려할 때 단백질 분해 과정은 세균 뿐 아니라 진균에서도 병원성 발현과 저항성 조절에 참여하고 있을 것으로 생각되며 이에 대한 연구가 앞으로 계속 요구될 것이라 생각된다.

감사의 글

이 연구는 농촌진흥청 아젠다 연구비 “PJ006771” 및 “PJ006881”에 의해 수행되었음.

참고문헌

- Abramovitch, R. B. and Martin, G. B. 2004. Strategies used by bacterial pathogens to suppress plant defenses. *Current Opinion in Plant Biology* 7:356-364.
- Armstrong, M. R., Whisson, S. C., Pritchard, L., Bos, J. I. B., Venter, E., Avrova, A. O., Rehmany, A. P., Böhme, U., Brooks, K., Cherevach, I., Hamlin, N., White, B., Fraser, A., Lord, A., Quail, M. A., Churcher, C., Hall, N., Berriman, M., Huang, S., Kamoun, S., Beynon, J. L. and Birch, P. R. J. 2005. An ancestral oomycete locus contains late blight avirulence gene *Avr3a*, encoding a protein that is recognized in the host cytoplasm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:7766-7771.
- Asakura, M., Ninomiya, S., Sugimoto, M., Oku, M., Yamashita, S.-i., Okuno, T., Sakai, Y. and Takano, Y. 2009. Atg26-mediated pexophagy is required for host invasion by the plant pathogenic fungus *Colletotrichum orbiculare*. *Plant Cell* 21:1291-1304.
- Birch, P. R. J., Armstrong, M., Bos, J., Boevink, P., Gilroy, E. M., Taylor, R. M., Wawra, S., Pritchard, L., Conti, L., Ewan, R., Whisson, S. C., van West, P., Sadanandom, A. and Kamoun, S. 2009. Towards understanding the virulence functions of RXLR effectors of the oomycete plant pathogen *Phytophthora infestans*. *J. Exp. Bot.* 60:1133-1140.
- Dangl, J. L. and Jones, J. D. 2001. Plant pathogens and integrated defence responses to infection. *Nature* 411:826-833.
- Flor, H. H. 1955. Host-parasite interaction in flax rust - its genetics and other implications. *Phytopathology* 45:680-685.
- Flor, H. H. 1971. Current status of the gene-for-gene concept. *Annu. Rev. Phytopathol.* 9:275-296.

- Gonzalez-Lamothe, R., Tsitsigiannis, D. I., Ludwig, A. A., Panicot, M., Shirasu, K. and Jones, J. D. G. 2006. The U-box protein CMPG1 is required for efficient activation of defense mechanisms triggered by multiple resistance genes in tobacco and tomato. *Plant Cell* 18:1067-1083.
- Han, Y. K., Kim, M. D., Lee, S. H., Yun, S. H. and Lee, Y. W. 2007. A novel F-box protein involved in sexual development and pathogenesis in *Gibberella zeae*. *Molecular Microbiology* 63:768-779.
- Hatakeyama, S. and Nakayama, K.-i.I. 2003. U-box proteins as a new family of ubiquitin ligases. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 302:635-645.
- Jones, J. D. G. and Dangl, J. L. 2006. The plant immune system. *Nature* 444:323-329.
- Jonkers, W. and Rep, M. 2009. Lessons from fungal F-box proteins. *Eukaryotic Cell* 8:677-695.
- Kershaw, M. J. and Talbot, N. J. 2009. Genome-wide functional analysis reveals that infection-associated fungal autophagy is necessary for rice blast disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106:15967-15972.
- Krappmann, S., Jung, N., Medic, B., Busch, S., Prade, R. A. and Braus, G. H. 2006. The *Aspergillus nidulans* F-box protein GrrA links SCF activity to meiosis. *Molecular Microbiology* 61:76-88.
- Liu, Y., Schiff, M., Czymmek, K., Tallóczy, Z., Levine, B. and Dinesh-Kumar, S. P. 2005. Autophagy regulates programmed cell death during the plant innate immune response. *Cell* 121:567-577.
- Lu, J.-P., Liu, X.-H., Feng, X.-X., Min, H. and Lin, F.-C. 2009. An autophagy gene, *MgATG5*, is required for cell differentiation and pathogenesis in *Magnaporthe oryzae*. *Current Genetics* 55:461-473.
- Ntoukakis, V., Mucyn, T. S., Gimenez-Ibanez, S., Chapman, H. C., Gutierrez, J. R., Balmuth, A. L., Jones, A. M. E. and Rathjen, J. P. 2009. Host inhibition of a bacterial virulence effector triggers immunity to infection. *Science* 324:784-787.
- Pajerowska-Mukhtar, K. and Dong, X. 2009. A kiss of death-proteasome-mediated membrane fusion and programmed cell death in plant defense against bacterial infection. *Genes & Development* 23:2449-2454.
- Purnapatre, K., Gray, M., Piccirillo, S. and Honigberg, S. M. 2005. Glucose Inhibits Meiotic DNA Replication through SCFGrr1p-Dependent Destruction of Ime2p Kinase. *Mol. Cell. Biol.* 25:440-450.
- Rosebrock, T. R., Zeng, L., Brady, J. J., Abramovitch, R. B., Xiao, F. and Martin, G. B. 2007. A bacterial E3 ubiquitin ligase targets a host protein kinase to disrupt plant immunity. *Nature* 448:370-374.
- Shirsekar, G., Dai, L., Hu, Y., Wang, X., Zeng, L. and Wang, G. -L. 2010. Role of ubiquitination in plant innate immunity and pathogen virulence. *J. Plant Biol.* 53:10-18.
- Sweigard, J. A., Carroll, A. M., Farrall, L., Chumley, F. G. and Valent, B. 1998. *Magnaporthe grisea* pathogenicity genes obtained through insertional mutagenesis. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 11:404-412.
- Veneault-Fourrey, C., Barooah, M., Egan, M., Wakley, G. and Talbot, N. J. 2006. Autophagic fungal cell death is necessary for infection by the rice blast fungus. *Science* 312:580-583.
- Wilson, R. A. and Talbot, N. J. 2009. Under pressure: investigating the biology of plant infection by *Magnaporthe oryzae*. *Nat. Rev. Micro.* 7:185-195.
- Zeng, L.-R., Park, C. H., Venu, R. C., Gough, J. and Wang, G.-L. 2008. Classification, expression pattern, and E3 ligase activity assay of rice U-box-containing proteins. *Molecular Plant* 1:800-815.