

Derleme
(Review)

Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg., 2023, 60 (1) 181-195
<https://doi.org/10.20289/zfdergi.1074706>

Berna BAŞ^{1*} 

¹ Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat
Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 27310,
Şehitkamil, Gaziantep, Türkiye

*Sorumlu yazar (Corresponding author):

bas@gantep.edu.tr

PCD-otofajinin bitki immünesitesiyle korelasyonu*

Correlation with plant immunity of PCD-autophagy

Received (Alınış): 17.02.2022

Accepted (Kabul Tarihi): 15.08.2023

ÖZ

Önemli bir katabolik olay olan otofaji bitkilerin gelişim süreçlerinde ve biyotik/abiyotik strese verdiği tepki sonucunda istenmeyen/hasarlı yapıların/moleküllerin sitoplazmik içerikle beraber vakuollerin içine alınarak litik enzimlerle parçalanması ve nihayet sitoplazmanın tasfiyesiyle hücre ölümü olayıdır. Otofaji konukçu-patojen interaksyonlarında bitki immünesisinin düzenlenmesinde birçok önemli role sahiptir. Patojen organizmaların yaşam stratejilerine göre bitkilerde otofaji yoluyla hipersensitif reaksiyon (HR) ölümleri ya baskılanmakta ya da teşvik edilmektedir. Aslında otofaji bitki hücrelerinin biyotik faktörlere karşı kendini korumak ve homeostazı stabil tutmak amacıyla patojenleri veya patojene ait yapıları ortadan kaldırmak suretiyle yeni bir adaptasyon yolu olarak da düşünülebilir. HR hücre ölümlerinde otofajinin moleküler mekanizması kesin olarak bilinmese de, otofajiye dahil olan proteolitik enzimlerin HR hücre ölümlerini desteklemesi nedeniyle, bitki ETI (Effector-Triggered Immunity) immün sistemin bileşenlerinden olan HR programlı hücre ölüm kapsamında ele alınmaktadır. Otofaji bitki immünesisinde anti-patojenik yeni bir sistem olmaya aday doğal bir hücrel prosedir. Yeni çalışmalar, bitki immünesisinde HR-PCD (HR-Programmed Cell Death) sürecinde hücre yıkımının otofajiyile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Bu derleme otofajik sistem ağının bitki immünesitesiyle koreleli olduğunu örneklerle açıklamaktadır.

ABSTRACT

Autophagy, a major catabolic reaction, is cell death by lysis of undesirable/damaged structures/molecules with some cytoplasmic contents engulfed by vacuoles and result finally in degradation of whole cytoplasm as a part of developmental processes and to respond biotic/abiotic stresses for homeostasis. Autophagy has multifunctional significant roles in regulation of plant immunity during host-pathogen interactions. Hypersensitive reaction (HR) deaths caused by autophagy can either inhibited or induced depending on life strategies of the pathogen organisms. In fact, autophagy can be considered as a kind of any adaptation way ridding of pathogenes or a section of pathogen properties to maintain the cell itself and for stability of cellular homeostasis versus biotic factors. Although molecular mechanisms of autophagy in HR cell death is unknown, HR that is considered as ETI (Effector-Triggered Immunity) defense from tiered of plant immune system is involved in programmed cell death due to encouraged HR cell death of proteolytic enzymes in autophagy. As a candidate to be novel antipathogenic system in plant immunity, autophagy is already naturally available cellular process. Recent evidences suggest that cell degradation during HR-PCD (HR-Programmed Cell Death) in plant immunity is linked to autophagy process. This review explains with examples that the autophagic system network is correlated with plant immunity.

Anahtar sözcükler: Bitki immünesitesi, hipersensitif tepki, otofaji, programlı hücre ölümü

Keywords: Plant immunity, hypersensitive reaction, autophagy, programmed cell death

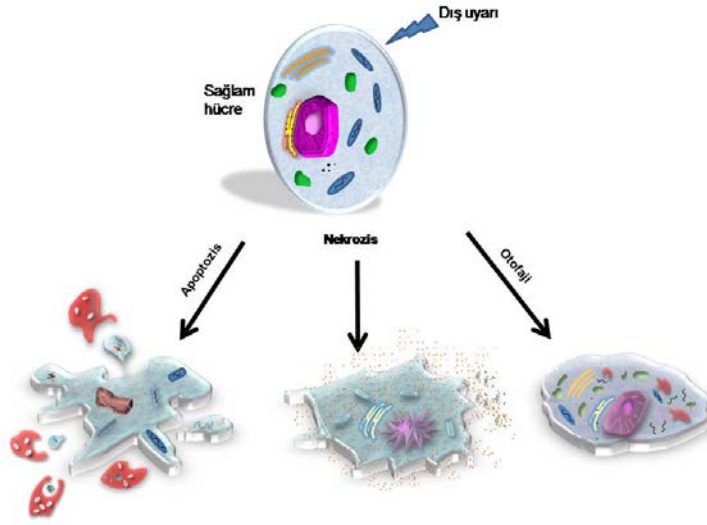
GİRİŞ

Canlılar aleminin çeşitli şubelerinde görülen programlı hücre ölümü, organizmaların hayatta kalmak için ya özel hücre/doku gelişimlerinin bir parçası olarak ya da genetik sebepler ve biyotik/abiyotik stresler nedeniyle zarar gören, yaşlanan hücre-doku-organ-herhangi bir yapıyı uzaklaştırmak amacıyla ölüm ile yaşam arasında karar vermek zorunda olduğu önemli bir süreçtir. Hücre intiharı olarak da bilinen programlı hücre ölüm süreci, çok hücreli organizmalarda genetik olarak kontrol edilen içsel bir mekanizmadır (Latrasse et al., 2016). Çeşitli PCD tipleri, hayvanlarda hasarlı hücreleri elemine etmede önemli rollere sahip olan apoptozisten, çok-hücreli canlı topluluklarındaki hücreye-özerk nekrozise ve fungal heterokaryon uyumsuzluğu da dahil (**HI**; Heterokaryon Incompatibility) geniş canlı topluluklarında görülmektedir (Paoletti, 2016; Daskalov et al., 2017; Gonçalves et al., 2017; Nirmala & Lopus, 2020). Programlı hücre ölüm yollarının mekanizması, ölü hücre morfolojisi ve meydana gelen biyolojik hasarlar canlı alemlerinde önemli farklılıklar göstermektedir. Buna rağmen ökaryotik PCD ile ilgili proteinlerin domain bölgelerindeki evrimsel yönden benzerlik dikkate değer bir sonuçtur (Paoletti & Clavé, 2007; Bernoux et al., 2011; Williams et al., 2014; Hauenstein et al., 2015; Daskalov et al., 2016; Urbach & Ausubel, 2017; Ve et al., 2017; Zhang et al., 2017; Nanson et al., 2019).

Geniş kapsamlı bir fenomen olan HR, kısaca bitkilerin büyük çoğunda bulunan, hastalık dayanıklılığıyla ilgili olan ve patojenin penetrasyon noktasında meydana gelen hızlı ve lokal hücre ölümüdür (Balint-Kurti, 2019). Bu nedenle HR ölümleri bir immün strateji olarak kabul edilse de infeksiyon noktasından uzak bölgelerdeki sistemik reaksiyonları (SAR: sistemik kazanılmış dayanıklılık örneğindeki gibi) da aktifleyebilmesinden dolayı infeksiyon noktasındaki lokal savunma tepkimelerinden genetik olarak farklıdır (Pitsili et al., 2020). Bitkilerde HR-otofaji bağlantısını ilk kez rapor eden Liu et al. (2005), otofajik gen *ATG* ortologu olan *BECLIN1* ile yaptığı çalışmada otofajik geni mutant bitki varyetelerinde patojen infeksiyonuna karşı HR-PCD'nin de sınırlandığını ortaya koymuştur. Bitkilerde hipersensitif reaksiyon üzerinde bir asırı aşkın süreden beri çalışılmasına rağmen, HR'yi düzenleyen moleküler mekanizmalar henüz tam olarak ortaya çıkarılamamış (Salguero-Linares & Coll, 2019), hemde bitki immünite kapsamında HR-ölümüyle ilgili otofajinin moleküler mekanizması da henüz netlik kazanmamıştır. Ancak otofajinin fizyolojisiyle ilgili birçok sonuçlar göstermektedir ki, otofajide yer alan proteolitik enzimlerin HR ölümlerini teşvik etmesinden dolayı bitkilerde ETI immünite kapsamında ele alınan HR otofajik bir olay olup programlı bir hücre ölüm şeklidir (Minina et al., 2014; Wu et al., 2014; Bozhkov, 2018). Sunulan derlemede, bitki hastalık gelişiminde ve patojenle teşvik edilen otolitik olmayan PCD ile bağlantılı HR tepkimeyi kontrol eden genel mekanizmaların fizyolojisi son gelişmelerle ele alınmıştır.

Hücre ölüm çeşitleri

Morfolojik değişimlerle makroskobik olarak ortaya çıkan hücre ölümlerine ait isimlendirmeler hayvanlarda morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel bir perspektiften ele alınarak 12 çeşit programlı hücre ölüm modalitesi tanımlanmıştır (Galluzzi et al., 2018). Ölü hücreler ile bunların parçalarının atık olduğu morfotiplerin atılma mekanizmalarına göre hayvansal hücre ölümü üç farklı sınıfta incelenmektedir; **1) apoptozis**, **2) otofaji**, **3) nekrozis** (Galluzzi et al., 2018). Buna göre **apoptozis**; sitoplazmada büzülme-çekilmeler, kromatinde yoğunlaşma-kümeleşme (piknozis), nüklear parçalanma (karyoreksis), plazma membranında kabarcıklanma, küçük yeni veziküllerin oluşumuyla sonuçlanan ki, bunlar genellikle apoptotik cisimcikler olup bu cisimciklerin fagositik aktiviteli komşu hücreler tarafından alınarak lizozomlar içinde parçalanmasıyla sonuçlanır, **otofaji**; sitoplazmada büyük vakuol benzeri yapıların oluşması ve fagositik olarak lizozomal parçalanmayla sonuçlanır, **nekrozis** ise yukarıda açıklanan diğer iki ölüm tipinin belirleyici özelliklerini göstermeyen, fagositik ve lizozomal aktivite olmaksızın hücre atıklarının uzaklaştırılmasıyla ortaya çıkar (Şekil 1).



Şekil 1. Hücre-içi veya -dışı uyarı üzerine gelişen ökaryotik hücre ölüm şekilleri (hayvan hücreleri esas alınmıştır).

Figure 1. Eukaryotic cell death types upon inter-cellular or intra-cellular stimulus (based on animal cells).

Ökaryotik programlı hücre ölümleri arasındaki farklar

PCD sınıflandırılması aşağıdaki açıklamalarda görüleceği gibi genellikle sitolojik değişimlere dayalı morfo-değişimlerdir. Hayvanlarda en iyi bilinen programlı ölüm modaliteleri, apoptozis, nekroptozis, piroptozis ve benzerleri olup, apoptozis hücrenin normal gelişiminde anomali veya hasarlı DNA tespit edildiği zaman iç/dış sinyal molekülleriyle içsel yollardan aktif hale geçerken nekroptozis hücre dışı faktörlere bağlı hasarlar nedeniyle gelişen kontrolsüz hücre ölüm şeklidir ve patojen istilası sırasında apoptozisin engellendiği durumlarda patojenlere karşı gelişen sekonder ölümdür, piroptozis ise infeksiyöz organizmalara karşı gelişen primer bir hücre tepkisidir ve immün sistem aracılığıyla harekete geçer (Frank & Vince, 2019).

Hayvan hücrelerine kıyasla bitki hücrelerinin yapısı ve organizasyonları farklı olduğu için PCD sürecinde farklı özelliklere sahiptir. Hayvanlarda morfolojik kriterlere göre yukarıda açıklanan üç temel ölüm mekanizmasından apoptozis, bitkiler için uygun değildir çünkü bitkilerde dolaşımda fagositik hücreler yoktur. Ancak bitkilerde otofaji benzeri vakuolar hücre ölümleri ile nekrozis modelleri hayvan hücrelerine benzerlik göstermektedir (van Doorn et al., 2011). Yine bitki ETI-immüiteyle ilgili HR tipi hücre ölümü, hayvanlardaki nekroptosis ve piroptosisle karşılaştırıldığında ölüm şekli morfolojik, moleküler ve mekanizmalar benzerliği göstermektedir (Coll et al., 2011).

Bitki PCD sınıflandırılması ve kriterleri

Programlı hücre ölüm süreci ilk olarak bitkilerde tanımlanmasına rağmen bitkilerde PCD olaylarının moleküler mekanizması, hayvansal organizmalara göre daha az bilinmektedir (Locato & Gara, 2018). van Doorn (2011), bitkilerdeki PCD sınıflandırılmasını detaylı olarak rapor etmiş ve bitkilerde programlı hücre ölümlerinin tanımlanmış kriterlerden ziyade belirleyici morfolojik kriterlere göre sınıflandırmanın daha doğru olduğunu bildirmiştir. Buna göre *in situ*'da bitki-PCD iki ana sınıfta ele alınır;

1) otolitik PCD

- 1a) özel hücre tipine bağlı PCD
- 1b) bitki veya organ yaşlanmasına bağlı PCD
- 1c) abiyotik streslere bağlı PCD

2) otolitik olmayan PCD

- 2a) Biyotik faktörlere bağlı PCD

1) Otolitik PCD: Tonoplastlarda yırtılmaların meydana gelmesinden sonra bütün sitoplazmanın ve bazen de hücre duvarının büyük bir kısmının hızla tasfiye edilmesiyle meydana gelen hücre ölümü otolitik-PCD'nin tipik özelliğidir, bitkilerin normal gelişim sürecinde ve abiyotik stresle ortaya çıkmaktadır (van Doorn, 2011; Valandro et al., 2020). Vakuol membranları yırtılınca sitoplazmaya salınan litik enzimler hücrenin içeriğini kimyasal olarak parçalayarak mekanik yıkımlara neden olmaktadır (Bozhkov, 2018). Bu tarz nekrotik hücre ölümleri hayvansal hücrelerle kıyaslanırsa otofajiye benzerlik göstermektedir. Kalsiyum iyonlarının hücreye giriş-çıkış akışında değişim, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi, sitoplazmanın asitleşmesi, DNA parçalanması, mitojenle-aktiflenen protein kinazların (MAPK; **Mitogen-Activated Protein Kinases**) tetiklenmesi gibi çeşitli hücresel sinyaller PCD'lerinin teşvik edilmesinde rol oynamaktadırlar (van Durme & Nowack, 2016).

Üç kategoride incelenen otolitik PCD'den birincisi angiospermelerde normal bitki gelişim sürecinde kaçınılmaz olup ksilem hücreleri, anter tapetum hücreleri ve kök uç hücreleri gibi özel hücre tiplerinin farklılaşma programı sonucunda hücre türüne özgü teşvik edilmektedir (Plackett et al., 2011; Bollhöner et al., 2012; Fendrych et al., 2014; van Hautegeem et al., 2015). İkincisi yaşam döngüsünü tamamlayacak olan bitkilerde ya bütün bitki düzeyinde veya dokularda organ yaşlanmasına bağlı-teşvik edilen otolitik PCD'dir (Thomas, 2013; van Hautegeem et al., 2015). Üçüncüsü ise aşırı UV-radyasyon, ısı ve ışık stresi, kuraklık, tuz stresi, ozon, herbisit vb maddelerin yarattığı kirlilik, yüksek miktarlarda ağır metaller gibi abiyotik stresler de otolitik PCD'ne neden olmaktadır (Petrov et al., 2015).

2) Otolitik olmayan PCD: Otolitik olmayan PCD ise çevresel faktörlere bağlı biyotik olarak gelişen PCD şeklidir ve patojenle teşvik edilen lokal hücre ölümleri ya da HR tepkimeleri kapsamaktadır (Wu et al., 2014). Bitki-patojen interaksiyonları sırasında meydana gelen otolitik olmayan-PCD'inde bitki hücresinde tonoplast yırtılmaları olmakla beraber sitoplazma hemen tasfiye olmamakta ve vakuol benzeri oluşumlar artmaktadır (van Doorn, 2011). Otolitik PCD ve otolitik olmayan PCD tiplerinin morfolojik olarak hem benzerlikleri hemde farklılıkları vardır. Otolitik PCD'leri vakuolar hücre ölümleriyle karakterize edilirken, otolitik olmayan PCD'de ise hem nekrozis hem de vakuolar oluşumlar gibi özellikler ortaya çıkmaktadır (van Doorn et al., 2011).

Bitkilerde PCD

Hayvan hücrelerinde bulunan PCD-iliği genler veya homologları bitki genomunda mevcut değildir (van Doorn, 2011). Bitkilerde programlı hücre ölümü, hem bitki gelişiminin ayrılmaz bir parçası olarak, hem de biyotik/abiyotik çevresel faktörlere tepkime reaksiyonu olarak meydana gelmektedir (Latrasse et al., 2016). Bitkilerde PCD genel olarak hipersensitif reaksiyonla özdeş olarak kullanılmakta, bazen bitkilerdeki HR tepkimesi memelilerdeki apoptozis yerine sınırlı bir kapsamda kullanılırken bazen de HR sınır çizilmeden genel olarak PCD yerine kullanılmaktadır. van Doorn (2011), bitkileri memeli hücre ölümleriyle kıyaslayarak, bitki HR tepkimelerini otofaji ve nekrotik hücre ölümleri içine dahil etmiştir. Bitkilerde apoptozis memelilerden oldukça farklıdır ve otofajiye en yakın form ise hipersensitif reaksiyondur (van Doorn, 2011). Bitki hücrelerinde ne apoptotik cisimcikler ne de fagositoza benzer aktivite bulunmamaktadır, otofaji ise sadece otofaji morfolojisiyle ilgilidir (van Doorn, 2011).

Bitki PCD'de otofajinin rolü

Ele alınan makalede otofaji kelimesi biçimsel olarak hayvansal organizmalarda kullanılan anlamdan ziyade, tanısı yapılan morfolojik kriterlere uygunluk içinde "vakuolar hücre ölümleri"ni kapsayıcı şekilde kullanılmıştır.

Ökaryotik organizmaların biyotik/abiyotik strese adaptasyonunda önemli rollere sahip olan otofaji, önemli bir katabolik olaydır. Evrensel bir mekanizma olan otofaji, hücrenin "kendi-kendini yemesi" anlamındadır ve hasarlı/toksik atıkları ayrıştırarak uzaklaştırır böylece stres döneminde ya da hücrenin gelişim sürecinde hücreye geri-dönüşümle besin maddesi de sağlanmış olur (Li & Vierstra, 2012; Liu & Bassham, 2012). Bitkilerde ki otofajiye ait üç çeşit mekanizma tanımlanmıştır (van Doorn & Papini, 2013); **a)**

mikrotofaji, atık materyal bir miktar sitoplazmik içerikle beraber önce vakuol membranıyla çepeçevre sarılarak vakuol içine alınır ve burada vakuol hidrolazlarıyla ayrıştırılır. **b) makrotofaji**, sitoplazmada gerçekleşen çift membranlı organellerde ayrıştırma işlemi olup vakuolden ayrı olarak oluşan küçük tübül yapılar (endoplazmik retikulum benzeyen) çift membranlı ve litik enzimlere sahiptir. Atık materyal sitoplazmanın bir kısmıyla beraber tübül yapının içine alınır, ardından litik enzimlerle ayrıştırılır. Bu tübül yapılar giderek genişler ve vakuol benzeri yapıya dönüşür. **c) megaotofaji** bitkilerde görülen PCD'nin son aşamasıdır ve tonoplastların yırtılmasıyla sitoplazmaya geçen vakuolar hidrolazlar yardımıyla bütün sitoplazma tasviye edilir.

Otofaji biyolojik kapsama bağlı olarak bitkilerde hücre ölümlerini başlatan, baskılayan, düzenleyen özelliklere sahip olup, patojen infeksiyonuyla gelişen lokal hipersensitif tepkiyle ilgili hücre ölümlerinin başlatıcısı, terminal olarak farklılaşmış hücrelerde ise vakuolar hücre ölümlerinin sorumlusu ve yıkıcı nekrozların önleyicisi, ayrıca homeostatik ve yaşlanma karşıtı görevleriyle de otofajinin hücre ölümlerindeki rolleri analizi karmaşık hale getirmektedir (Minina et al., 2014).

Bitki immünesinde programlı hücre ölümleri ve kontrolü

PCD her zaman bitkinin yarar sağlayacağı bir mekanizma olmayabilir. Kontrollü PCD ölüm şekli olan hipersensitif tepkinin aktiflenmesi biyotrof patojenlerin gelişimini sınırlar (Dickman & Figueiredo, 2013; Faris & Friesen, 2020). Çünkü biyotrof patojenler sağlıklı konukçu bitkiyi infekte ederek canlı hücreleri öldürmeden besin tedarik ederler, konukçunun immün sistemini kontrol altına almaya çalışırlar (Giraldo & Valent, 2013). Nekrotrofik patojenlerse sağlıklı konukçu bitkiyi infekte ederek canlı hücreleri/dokuları öldürürler ve besinlerini ölü materyalden temin ederler (Schulmeyer & Yahr, 2017). Bu nedenle HR tepkime nekrotrofik patojenlerin gelişimini teşvik edebilir (Dickman & Figueiredo, 2013; Faris & Friesen, 2020). Hemibiyotroflar da biyotroflara benzer şekilde infeksiyonun başlangıcında canlı hücreleri/dokuları öldürmeden infekte ederler ve infeksiyon bölgesine tamamen yerleştikten sonra nekrotrofik faza geçerler (Schulmeyer & Yahr, 2017).

Biyotrofik ve hemibiyotrofik patojenlerin HR'yi teşvik etmesiyle ilgili birçok çalışmalar bulunmaktadır (Bai et al., 2012; Liu et al., 2012; Chang et al., 2016). Biyotrofik ve hemibiyotrofik patojenlere karşı konukçu da gelişen HR tipi hücre ölümleri, nekrotrofların toksinleriyle mi veya bitkinin PCD genleriyle mi gelişmekte olduğu halen net olarak bilinmemektedir. Ancak nekrotrofik lezyonlar nekrotrofik patojenlerle PCD'nin aktif olarak kullanılması sonucunda geliştiği rapor edilmiştir (Kabbage et al., 2013). Bu grupta yer alan patojenlerin ürettiği toksinler ve efektör proteinler bitki PCD'ni teşvik etmektedir (Mengiste, 2012). Nekrotrofik patojenler salgıladıkları toksinler ve litik enzimlerle konukçu bitki hücrelerinde ölüme neden olsa da bu konuda yapılan çalışmalar nekrotrofik patojenlerin infekte ettiği hücreler de pasif ölümün gerçekleşmediğini göstermektedir (Zhou, 2016). Yani nekrotrofikler, bitkilerde PCD'yi teşvik ederek nekrotik lezyonlar oluşturmaktadır.

Bitkilerde PCD'nin düzenlenmesi

Bitkilerde biyotik bir işaret algılanınca PCD'nin başlaması ve olayın yürütülmesinden sorumlu bir ağ mekanizmasının olması beklenir. Bu sinyalizasyon ağ sistem düzenleyicilerinin ya genlerin ifade edilmesi ya da transkripsiyonel/translasyonel düzenlemeyle çalıştığı varsayılabilir. Bitki PCD'nin ön hazırlığından sorumlu düzenleyiciler 2 grupta değerlendirilebilir; 1) enzim aracılı faktörler (proteazlar ve nükleazlar) 2) transkripsiyon faktörleri.

1) Enzim Aracılı Faktörler (proteazlar ve nükleazlar); HR hücre ölümlerinde önemli rollere sahip olan proteaz grubuna dahil 3 grup enzim mevcut olup bunlar **sistein proteazlar** (papain-benzeri sistein proteazlar (PLCP), vakuolar proselme enzimleri (VPE), metakaspazlar), **treonin proteazlar** (ubikutin-proteozomal sistem) ve **serin proteazlar** (subtilazlar olup iki örnek mevcuttur, bunlar da saspaz ve fitaspaz)'dır (Salguero-Linares & Coll, 2019). Bu enzimlerde aşağıda örneklendiği şekilde patojene ve bitki türüne bağlı olarak vakuol/sitoplazma/apoplastik boşlukta bulunmaktadır. Bitki temel immünesinde

eksojen bir patojen bitki hücresiyle ilk önce apoplastik boşluklarda karşılaştığı için genellikle HR'ye dahil olan proteaz grubu enzimler genel olarak apoplastik boşluklarda bulunmaktadır ve HR ölümüne aracılık etmektedir (Misas-Villamil et al., 2013; Misas-Villamil et al., 2016; Balakireva & Zamyatnin, 2018).

Sistein Proteazlar (VPE'ler); VPE'ler genel bir HR düzenleyicisi değildir (Salguero-Linares & Coll, 2019). Bir sistein proteaz grubundan olan VPE grubu enzimler, bitki vakuollerinde bulunan proteinlerin olgunlaşması ve aktiflenmesinden sorumludur (Hatsugai et al., 2015). Hızlı ve lokal hücre ölüm şekli olan HR ölümlerinde vakuollerin bozulmasıyla meydana gelen tonoplast yırtılmaları hidrolitik enzimleri açığa çıkarmakta ve hücre ölümlerine yardım etmektedir. Vakuollerde lokalize olan VPE'ler protein öncülleri olarak sentezlenmekte ve otokatalitik olarak aktif forma geçerek vakuol çöküntüsüne neden olmaktadır (Hatsugai et al., 2015). Soru "kendi-kendini aktifleme (otokatalize) nasıl kontrol edilmektedir" yani "geri-bildirim (feed-back) mekanizmasıyla mı çalışmaktadır, geri-bildirim nasıl çalışmaktadır" gibi sorular cevap beklemektedir. Nekrotrofik fungus *Fusarium moniliforme*'nin mısır bitkisinde ürettiği toksin fumonisin B1 ve bakteriyel elisitör harpin ile teşvik edilen HR-benzeri hücre ölümlerinde VPE'lere ihtiyaç duyulmakla beraber, fungal nep1 ve oomycetes boehmerin elisitörleri ile HR-benzeri ölümlerde VPE aktivitesi gerekli değildir (Kuroyanagi et al., 2005; Zhang et al., 2010). Soru "genel bir mekanizma olmayan VPE'ler hangi grup patojene ait sistemdir"?

Sistein Proteazlar (PLCP'ler); Zimojen olarak sentezlenen PLCP, apoplastlarda, vakuollerde ve lizozomlarda bulunur ve apoplastik boşluğa salgılanınca aktif hale geçerler (Zamyatnin, 2015; Salguero-Linares & Coll, 2019). PLCP grubunda yer alan cathepsin B olmadığında bitki-HR tepki de zarar görmektedir (Salguero-Linares & Coll, 2019).

Sistein Proteazlar (Metakaspazlar MC); MC enzimleriyle ilgili sonuçlar bitkilerde genellikle MC tekli geni kullanılarak elde edilmiş olup bütün metakaspazları kapsayıcı ve karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Hüresel lokalizasyonları da fonksiyonları da halen çalışılmaktadır. Hayvansal hücre apoptozisinin düzenlenmesinden sorumlu olan kilit konumundaki enzimler proteaz enzim ailesinden olan kaspaz (caspase)'lardır (Kumar et al., 1992; Yuan et al., 1993; Kumar et al., 1994; Salvesen et al., 2016; Ramirez & Salvesen, 2018; Grilo & Mantalaris, 2019). Bitkilerde, funguslarda ve protozoanlarda PCD için kaspazlar bulunmayıp kaspaz-benzeri proteazlar (veya metakaspazlar) benzer görevleri üstlenmişlerdir (Baskett, 2012; Lord & Gunawardena, 2012). Bitki metakaspaz enzimleri çeşitli çevresel biyotik/abiyotik faktörlere tepki geliştirmede önemli roller üstlenmişlerdir (Ahmad et al., 2012; Zhang et al., 2013; Coll et al., 2014; Wang & Zhang 2014; Balakireva et al., 2018; Yao et al., 2020). Bitkilerde yapısal düzen ve amino asit motif desenine göre iki tip metakaspaz geni bulunur; tip I metakaspazlar (*AtMC1-AtMC3*) ve tip II metakaspazlar (*AtMC4-AtMC9*)'dır (Balakireva & Zamyatnin, 2018). *Arabidopsis*'te tip I metakaspazlardan *AtMC1* ve *AtMC2* genleri HR-hücre ölümünü antagonistik olarak kontrol eder. *AtMC1* hücre ölümlerinde pozitif regülatör olarak çalışırken *AtMC2* ise negatif regülatör olarak çalışmaktadır (Coll et al., 2010). Tip II metakaspazlardan *AtMC4* biyotik ve abiyotik strese bağlı hücre ölümlerinin pozitif düzenleyicisi (Watanabe & Lam, 2011), *AtMC8* geni UV ve H₂O₂ ile teşvik edilen hücre ölümlerinde ihtiyaç duyulmakta (He et al., 2008), *AtMC9* geni de iletim demetleri hücre ölümlerinde işlevseldir (Bollhöner et al., 2013; Tsiatsiani et al., 2013). Çeşitli bitkilerde PCD'de önemli fonksiyonlara sahip olan metakaspazlardan bazıları; buğdayda *Puccinia striiformis* f. sp. *tritici* fungusuyla teşvik edilen hücre ölümlerinde *TaMCA4* geni çalışmaktadır (Wang et al., 2012), biber metakaspaz geni *Camc9* bitki savunma genlerinin ifade edilmesinde ve reaktif oksijen türleri (ROS: Reactive Oxygen Species) üretimiyle düzenlenen patojenle tetiklenen hücre ölümlerinin pozitif düzenleyicisi (Kim et al., 2013), Norveç çalı bitkisinde *mcll-Pa* geni ise hem vakuolar hücre ölümlerinin ilerlemesi hem de nekrozisin baskılanmasından sorumludur (Minina et al., 2013). Bitki metakaspaz enzimleri hayvansal kaspazlarla fonksiyonel benzerliğe sahip olup evrimsel olarak uzak akraba bağlantılıdır ve substrat özgüllüğü farklıdır (Sueldo & van der Hoorn, 2017). Sistein proteazlardan olan bitki metakaspazlar, sitoplazma/nükleus/apoplastlarda da bulunurlar, PCD ve RNA susturma görevleri üstlenmiştir (Balakireva & Zamyatnin, 2018). Bitkilerde metakaspaz-otofaji yolu genetik olarak baskılandığı zaman vakuolar PCD'de

baskılanmakta ancak nekrotik hücre ölümü teşvik edilmekte olup suspensor farklılaşması ve embriyonik blokaj başarısızlığa uğramaktadır (Minina et al., 2013). Metakaspazların sinyalizasyon yolları halen tam bilinmemektedir.

Arabidopsis thaliana'da tip I metakaspaz geni 9 adet, tip II metakaspaz geni 6 adet toplam 15 gen (AtMC geni) tanısı bulunmaktadır (Valandro et al., 2020). Biyoinformatik ve moleküler biyolojik çalışma sonuçlarına göre, *Arabidopsis thaliana*'nın *in vitro*'da *Fusarium*'dan fumonisin B1 toksini, nekrotrofik fungal patojen *Alternaria brassicicola* ve hemibiyotrofik bakteri *Pseudomonas syringae* pv *tomato*'ya karşı tip I metakaspaz geninin dokuzu da PCD'inde farklı düzeylerde farklı dokularda ifade edilmektedir (Kwon & Hwang, 2013).

Treonin proteazlar (ubikuitin-proteazomal sistem); düzenleyici küçük bir protein olan ubikuitin proteini hasarlı veya hücre için gereksiz olan proteinlere bağlanarak proteazomlarda (proteinlerden meydana gelen bir çok alt üniteye sahip kompleks bir yapı) hidrolitik yıkıma neden olurlar, ayrıca hücrenin gelişim programı ve stres tepkilerinde önemli rollere sahiptir (Sharma et al., 2016). Bitki proteazomu HR'nin pozitif düzenleyicisidir (Thomas & van der Hoorn, 2018). Bu proteazom içinde yer alan PBA1/β1 alt ünite bir treonin proteazdır, kaspas-3-benzeri aktiviteye sahiptir ve HR kapsamı içinde detaylı olarak çalışılmıştır (Hatsugai et al., 2009). Elde edilen sonuçlara göre, avirüent patojen infeksiyonu sırasında bitki hücrelerinin büyük santral vakuolü hücre membranıyla füzyona uğrar ve içeriğindeki antimikrobik protein/hidrolitik enzimleri bakterilerin geliştiği apoplastik boşluğa bırakılır ve böylece patojen gelişimi engellenmeye çalışılır. PBA1/β1 alt ünitesi zarar gören bitki varyetesinin HR gücü azalmakta veya avirüent patojene daha duyarlı hale gelmektedir. Sonuç olarak HR'ye dayalı PCD'leride engellenmiş olmaktadır. Proteazomun diğer alt üniteleri RPN1a ise mildiyö ve mildiyö-tetiklenen hücre ölümlerine karşı bitkinin dayanıklılığı için gereklidir, benzer şekilde RPT2a ve RPN8a alt ünitelerde meydana gelen bir kaos mildiyö dayanıklılığını ve mildiyö-tetiklenen hücre ölümlerini zayıflatmaktadır (Yao et al., 2012). Kısaca özetlenirse, biyotrof olan mildiyönün gelişimi HR'ye dayalı PCD'le teşvik edilen hücre ölümüyle sınırlandırılmaktadır, bu yolda işlevsel olan bitki aracı moleküllerinden biri zarar gördüğünde patojenin gelişimine de olanak sağlanmaktadır. O halde nekrotrofikler mi teşvik edilmektedir?

Bitkilerde hayvansal kaspaz benzeri aktiviteye sahip subtilisin-benzeri proteinlerin diğer ismi **subtilazlar** olup serin proteazlar grubuna dahildir ve bitkilerde HR kapsamında iki örneği bulunmaktadır saspazlar ve fitaspazlar olmak üzere (Salguero-Linares & Coll, 2019). **Saspazlar;** genetik veya biyokimyasal verileri henüz yeterli olmayan saspazlarla ilgili sınırlı örnekler mevcuttur. Saspazlar zimojen şeklinde inaktif formda sürekli olarak bulunan bir enzimdir ve PDC sırasında apoplastlara hareket etmektedir (Balakireva & Zamyatnin, 2018). Örneğin yulafta victoria yanıklığına neden olan nekrotrofik fungus *Cochliobolus victoriae*'dan salgılanan konukçuya özel victorin toksini bitkide HR-benzeri hücre ölümlerine neden olmaktadır. İlgili toksinin substratı Rubisco *in vitro*'da kloroplast membranını yırtılmasıyla parçalanmaktadır, bitkinin victorin duyarlılığında saspazlar Rubisco'nun parçalanmasına ve PCD'e öncülük etmektedir (Balakireva & Zamyatnin, 2018). Diğer subtilaz örneği StSBTc3 ise *Phytophthora infestans*'ın patates infeksiyonu sırasında apoplastlara yerleşmekte ve sürekli sentezlenmekte olup *in vitro* çalışmalarda PCD'ni ve sitoplazmada büzülme-çekilmeleri teşvik etmektedir (Fernández et al., 2012).

Serin Proteazlar (Fitaspazlar); Fitaspazlar' amino asit motif deseni saspazlardan farklı olup TMV-ile teşvik edilen PCD'de aktif olmaktadır (Chichkova et al., 2010). Fitaspazlar normal şartlarda sürekli olarak apoplastlarda aktif olarak mevcut olup PCD sırasında sitoplazmaya geçmektedir (Chichkova et al., 2012).

Genel olarak PCD ile ilgili proteaz örnekleri yukarıda açıklandığı şekilde bazı bitkilerde mevcut ancak özel olarak biyokimyasal, genetik, biyoinformatik veya kısaca "omics" kapsamında çalışmalar konuya netlik

kazandıracak düzeyde bulunmamaktadır. Dolayısıyla PCD'ni ilgilendiren kapsamlı genelleme yapmak veya mekanizmalar geliştirmek zorlaşmaktadır.

Nükleazlar; Nükleaz enzimleri, konukçu bitkinin amino asit katabolizmasıyla lokal PCD'ni kontrol etmekte (Domínguez et al., 2012; Moyano et al., 2018) ayrıca konukçuyu infekte eden patojeninde nükleik asitlerini katabolize edebilmektedirler (Sugawara et al., 2016; Gobert et al., 2021). Patateste *Candidatus Liberibacter solanacearum* (CLso) tarafından neden olunan zebra chip hastalığıyla infekteli yumrulara nükleaz aktivitesi artmaktadır ve bu nükleazların aktivitesi HR'de rol oynayan CLso-ile teşvik edilen oksidatif stresle düzenlenmektedir (Kumar et al., 2022). Kofaktör olarak Zn^{+2} 'yi kullanan patates nükleazların aktivitesi, Zn^{+2} 'nin metalik Zn 'ye indirgenmesi sonucunda inhibe olmaktadır, böylece nükleazların aktivitesi hücrenin redoks potansiyelinden etkilenmektedir (Kumar et al., 2017). *Pseudomonas syringae* pv. *glycinea*'nın avirü lent irki ile infekteli soya'da HR tepki sürecinde 45-50 kb büyüklüğünde tespit edilen DNA fragmentlerinin endonükleaz aktivitesiyle geliştiği bildirilmiştir (Levine et al., 1996). HR tepki sırasında gelişen sitosolik Ca^{+2} iyon artışı oksidatif patlamaya neden olmakta ve hücre ölümleri gelişmektedir. Dolayısıyla endonükleazların artışında Ca^{+2} bağlı olduğu için HR ölümlerinde DNA parçalanmaktadır (Moyano et al., 2020). Bakteriyel yanıklığa neden olan *Acidovorax avenae* ile infeksiyon sonrası çeltikte gen ifade seviyesi yükselen bir endonükleaz *IREN* (Immune-Related Endonuclease; Bağışıklıkla-İlgili Endonükleaz) geni HR hücre ölümleriyle ilgili DNA'nın parçalanmasından sorumludur (Kaneda et al., 2009). HR hücre ölümü sırasında, IREN nükleusa göç etmekte fakat HR tepkimenin hızını artırmamaktadır, yine de nüklear DNA'nın parçalanmasıyla hücre gelişiminde baskılanmaktadır (Ootsubo et al., 2016). TMV ve *Pseudomonas syringae* pv. *phaseolicola* ile infekteli tütün yapraklarında gelişen HR hücre ölüm sürecinde DNA yıkımları tespit edilmiş ancak mekanizması net olmamakla beraber bu hücre ölümleri deoksiribonükleaz aktivitesindeki artışla ilişkilendirilmiştir (Mittler et al., 1997). Bitkilerde endonükleazların PCD ile ilgili araştırmaları abiyotik faktörlerden elde edilmiş olup biyotik faktörlere dayalı çalışmalar daha azdır.

2) Transkripsiyon Faktörleri; Hayvansal organizmalarda genellikle PCD mekanizmasının transkripsiyon sonrası düzenlenmesi nedeniyle ilgili transkripsiyon regülatörleri yardımıyla hücre ölüm yolları hem teşvik edilmekte hem de baskılanmaktadır (Fuchs & Steller 2011; Zhai et al., 2012; Aubrey et al., 2018). Bitkiye-özgü en büyük transkripsiyon faktörleri ailesinden olan NAC (NAM, ATAF ve CUC) proteinleri, transkripsiyonun tekrar programlanmasından sorumludur (Nuruzzaman et al., 2010). Bitki NAC proteinleri bitkilerin hem gelişim döneminde, hem de biyotik/abiyotik stresle teşvik edilen PCD'yi düzenleyici özelliğe de sahiptirler (Ogata et al., 2012; Mendes et al., 2013; Yang et al., 2014; Zhang et al., 2014; Wang et al., 2017; Ogata et al., 2018; Yuan et al., 2019). Çeltikte HR hücre ölümleriyle bağlantılı olan OsNAC4 proteinin fonksiyonları detaylı olarak çalışılmış ve konukçuya özgü olmayan savunma tepkime sürecinde ilgili protein düzeyinde artış gözlenmiş, PCD karakteristik morfolojisiyle ilgili plazma membranının üniter yapısında kayıplar, nüklear DNA'nın parçalanması gibi sonuçlar ortaya çıkmıştır (Kaneda et al., 2009). Aynı çalışmada OsNAC4 geni zarar görmüş çeltikte, avirü lent bakteri *Acidovorax avenae* ırkına karşı ise HR ölüm tepkisi azalmıştır. *Arabidopsis*'te bulunan NAM proteinlerinden olan NAC4 proteini HR tepkimesinin pozitif düzenleyicisi olup, avirü lent *Pseudomonas syringae* pv. *tomato*'nun mutant ırkına (NAC4'ün aşırı ifade edildiği ve miR164 susturulmuş mutant ırk) tepki olarak bitkide aşırı miktarda NAC4 nedeniyle HR-hücre ölüm belirtileri de artmıştır (Lee et al., 2017). *Arabidopsis*'te miR164, RNA grubundan moleküller olup bazı NAC transkripsiyon faktör genlerinin mRNA'sını parçalar ve NAC işlevine engel olur (Fang et al., 2014).

Bitkilerde ve hayvanlarda otofaji oksidatif stresle teşvik edildiği için (Pérez-Pérez et al., 2012; Filomeni et al., 2015) reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, otofaji ve PCD'nin düzenleyicisi olarak hareket edebilir, benzer şekilde PCD'e özgü yeni transkripsiyon düzenleyicilerinin keşfiyle bitki savunma reaksiyonlarında yeni mekanizmalar geliştirilebilir.

SONUÇLAR VE GELECEKTEKİ BEKLENTİLER

Bitkilerde ofofaji-aracılı sinyalizasyon olaylarının daha iyi anlaşılması için birçok araştırma çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu derlemede bitki PCD-otofaji'nin karmaşık mimarisinin bitki immünesiyle bağlantısını kurmak amacıyla son gelişmeler kısaca gözden geçirilmiştir. Bitki immünesinin bileşenlerinden, bitki reseptörlerine, R-proteinlerine, patojen efektörlere, elisitörlere dayanarak hücre yüzeyinden nükleusa kadar biyotik sinyal yollarının bütün ana/ara yolları dahil ofofajiyle bağlantı yolları nelerdir? Cevap bekleyen bu gibi sorular ilerleyen zaman içinde özellikle bitki-patojen interaksyonlarında ofofajinin bileşenlerini ortaya çıkarmada önemli bilgiler sağlayacaktır. Bitki patosistemlerde ofofajinin immün yolculuğunun ortaya çıkarılması, bitki hastalık dayanıklılığına alternatif stratejilere öncülük edecek ve potansiyel uygulama alanlarının ortaya çıkışını da sağlayacaktır. Ele alınan makale kapsamında çıkarılabilecek dersler/sorular/beklentiler özetle;

1) Biotrofik organizmalar için bitkide HR'ye dayalı-otofaji daha uygun görünmekte olup nekrotrofik organizmaları teşvik edebilir.

2) Otofajiyle ilgili proteaz/nükleaz/RNaz gibi enzim aktiviteli aracı moleküller genellikle kofaktörle çalışırlar. Kofaktör ihtiyacı olan bu enzimlerin redoks potansiyelleri değiştirilerek ya bitkinin güç kazanması ya da patojen organizmaların bitki hücrelerini/proteazlarını/nükleazlarını hedefleyen enzimleri bloke edilerek bitki immünesine destek yolları tasarlanabilir mi?

3) Patojenlere ait PCD sistemini hedef alan metabolit araştırmalarıyla bitki korumaya yönelik yeni kimyasalların ortaya çıkarılması bitki biyoteknolojisinde önemli sonuçlar sunabilir.

4) Ürün verimini düşüren yabancı otlar için bazı farmasötik firmaları PCD ile araştırma çalışmaları yapmaktadırlar. Pestisid-üretim endüstrisi, yabancı otlarda PCD'de işlevsel proteinleri araştırmakta ve direkt bu moleküllere saldıran herbisitlerle yabancı otların programlı yok edilmesini hedeflemektedirler (B-Debate, 2013). Buradan elde edilecek pragmatik sonuçlar ileride patojenler için de tasarlanabilecektir. Ancak bitki PCD-otofaji'nin, biyotrof-nekrotroflarda gösterdiği zıt etkiye benzer şekilde yabancı otlar ile kültür bitkilerinde PCD-otofaji'nin etki mekanizması karşılaştırmalı olarak henüz bilinmemektedir. Bu yolla tasarlanan bir herbisid, kültür bitkisine de zarar verir mi? Henüz bilinmemektedir, PCD-otofaji ile ilgili edinilen sonuçlar sınırlı sayıda bazı kültür bitkileri ve *Arabidopsis*'e ait verilerdir.

Gelecek yıllarda yeni verilerle bu sorularda hem çeşitlenecek hemde yeni çözüm önerileri geliştirilecektir. İlgili makalede değerlendirildiği gibi, bitki PCD'nin immünesiye yönlendirilmesiyle ilgili araştırmalar yeni ortaya çıkarılmaktadır ve bu konu temel moleküler mekanizmaların ortaya çıkışını sağlayacak önemli ökaryotik bir sistem olarak gelecekte de yer alacaktır.

KAYNAKLAR

- Ahmad, R., Y. Zuily-Fodil, C. Passaquet, O. Bethenod, R. Roche & A. Repellin, 2012. Ozone and aging up-regulated type II metacaspase gene expression and global metacaspase activity in the leaves of field-grown maize (*Zea mays* L.) plants. *Chemosphere*, 87 (7): 789-795. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.12.081>
- Aubrey, B.J., G.L. Kelly, A. Janic, M.J. Herold & A. Strasser, 2018. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death and Differentiation*, 25 (1): 104-113. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.169>
- B-Debate, 2013. International Center for Scientific Debate Barcelona (Web page. <https://www.bdebate.org/en/news/programmed-cell-death-plants-can-help-tackle-increased-food-needs>) (Date accessed: Mart 2022)
- Bai, S., J. Liu, C. Chang, L. Zhang, T. Maekawa, Q. Wang, W. Xiao, Y. Liu, J. Chai, F.L. Takken, P. Schulze-Lefert & Q.H. Shen, 2012. Structure-function analysis of barley NLR immune receptor MLA10 reveals its cell compartment specific activity in cell death and disease resistance. *PLoS pathogens*, 8 (6):e1002752. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002752>

- Balakireva, A.V. & A.A. Zamyatnin, 2018. Indispensable role of proteases in plant innate immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (2): 629. <https://doi.org/10.3390/ijms19020629>
- Balakireva, A.V., A.A. Deviatkin, V.G. Zgoda, M.I. Kartashov, N.S. Zhemchuzhina, V.G. Dzhavakhiya, A.V. Golovin & A.A. Zamyatnin, Jr., 2018. Proteomics analysis reveals that caspase-like and metacaspase-like activities are dispensable for activation of proteases involved in early to biotic stress in *Triticum aestivum* L. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (12): 3991. <https://doi.org/10.3390/ijms19123991>
- Balint-Kurti, P., 2019. The plant hypersensitive response: concepts, control and consequences. *Molecular Plant Pathology*, 20 (8): 1163-1178. <https://doi.org/10.1111/mpp.12821>
- Baskett, J.A., 2012. A type II metacaspase interacts with rps1-k-2 in soybean and analysis of the soybean metacaspase gene family. College of Agriculture and Life Sciences, Iowa State University, Thesis. Iowa, USA. 65 pp. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.02.009>
- Bernoux, M., T. Ve, S. Williams, C. Warren, D. Hatters, E. Valkov, X. Zhang, J.G. Ellis, B. Kobe & P.N. Dodds, 2011. Structural and functional analysis of a plant resistance protein TIR domain reveals interfaces for self-association, signaling, and autoregulation. *Cell Host & Microbe*, 9 (3): 200-211. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.02.009>
- Bollhöner, B., B. Zhang, S. Stael, N. Denance, K. Overmyer, D. Goffner, F. van Breusegem & H. Tuominen, 2013. Post mortem function of AtMC9 in xylem vessel elements. *The New Phytologist*, 200 (2): 498-510. <https://doi.org/10.1111/nph.12387>
- Bollhöner, B., J. Prestele & H. Tuominen, 2012. Xylem cell death: emerging understanding of regulation and function. *Journal of Experimental Botany*, 63 (3): 1081-1094. <https://doi.org/10.1093/jxb/err438>
- Bozhkov, P.V., 2018. Plant autophagy: mechanisms and functions. *Journal of Experimental Botany*, 69 (6): 1281–1285. <https://doi.org/10.1093/jxb/ery070>
- Chang, H.X., L.L. Domier, O. Radwan, C.R. Yendrek, M.E. Hudson & G.L. Hartman, 2016. Identification of multiple phytotoxins produced by *Fusarium virguliforme* including a phytotoxic effector (FvNIS1) associated with sudden death syndrome foliar symptoms. *Molecular plant-microbe interactions: MPMI*, 29 (2): 96-108. <https://doi.org/10.1094/MPMI-09-15-0219-R>
- Chichkova, N.V., A.I. Tuzhikov, M. Taliansky & A.B. Vartapetian, 2012. Plant phytaspases and animal caspases: structurally unrelated death proteases with a common role and specificity. *Physiologia Plantarum*, 145 (1): 77-84. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2011.01560.x>
- Chichkova, N.V., J. Shaw, R.A. Galiullina, G.E. Drury, A.I. Tuzhikov, S.H. Kim, M. Kalkum, T.B. Hong, E.N. Gorshkova, L. Torrance, A.B. Vartapetian & M. Taliansky, 2010. Phytaspase, a relocatable cell death promoting plant protease with protease with caspase specificity. *The EMBO Journal*, 29 (6): 1149-1161. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.1>
- Coll, N.S., A. Smidler, M. Puigvert, C. Popa, M. Valls & J.L. Dangl, 2014. The plant metacaspase AtMC1 in pathogen-triggered programmed cell death and aging: functional linkage with autophagy. *Cell death and differentiation*, 21 (9): 1399-1408. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.50>
- Coll, N.S., D. Vercammen, A. Smidler, C. Clover, F. van Breusegem, J.L. Dangl & P. Epple, 2010. Arabidopsis type I metacaspases control cell death. *Science*, 330 (6009):1393-1397. <https://doi.org/10.1126/science.1194980>
- Coll, N.S., P. Epple & J.L. Dangl, 2011. Programmed cell death in the plant immune system. *Cell Death and Differentiation*, 18 (8): 1247-1256. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.37>
- Daskalov, A., B. Habenstein, R. Sabaté, M. Berbon, D. Martinez, S. Chaignepain, B. Couлары-Salin, K. Hofmann, A. Loquet & S.J. Saupe, 2016. Identification of a novel cell death-inducing domain reveals that fungal amyloid-controlled programmed cell death is related to necroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113 (10): 2720-2725. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522361113>
- Daskalov, A., J. Heller, S. Herzog, A. Fleißner & N.L. Glass, 2017. Molecular mechanisms regulating cell fusion and heterokaryon formation in filamentous fungi. *Microbiology Spectrum*, 5 (2): FUNK0015-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0015-2016>
- Dickman, M.B. & P. de Figueiredo, 2013. Death be not proud-cell death control in plant fungal interactions. *PLoS Pathogens*, 9 (9): e1003542. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003542>
- Domínguez, F., J. Moreno & F.J. Cejudo, 2012. The scutellum of germinated wheat grains undergoes programmed cell death: identification of an acidic nuclease involved in nucleus dismantling. *Journal of Experimental Botany*, 63 (15): 5475-5485. <https://doi.org/10.1093/jxb/ers199>
- Fang, Y., K. Xie & L. Xiong, 2014. Conserved miR164-targeted NAC genes negatively regulate drought resistance in rice. *Journal of Experimental Botany*, 65 (8): 2119-2135. <https://doi.org/10.1093/jxb/eru072>

- Faris, J.D. & T.L. Friesen, 2020. Plant genes hijacked by necrotrophic fungal pathogens. *Current Opinion in Plant Biology*, 56: 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2020.04.003>
- Fendrych, M., T. van Hautegeem, M. van Durme, Y. Olvera-Carrillo, M. Huysmans, M. Karimi, S. Lippens, C.J. Guérin, M. Krebs, K. Schumacker & M.K. Nowack, 2014. Programmed cell death controlled by ANAC033/SOMBRERO determines root cap organ size in *Arabidopsis*. *Current Biology*, 24 (9): 931-940. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.025>
- Fernández, M.B., G.R. Daleo & M.G. Guevara, 2012. DEVDase activity is induced in potato leaves during *Phytophthora infestans* infection. *Plant Physiology and Biochemistry*, 61: 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2012.10.007>
- Filomeni, G., D. De Zio & F. Cecconi, 2015. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death & Differentiation*, 22 (3): 377-388. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.150>
- Frank, D. & J.E. Vince, 2019. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death and Differentiation*, 26 (1): 99-114. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0212-6>
- Fuchs, Y. & H. Steller, 2011. Programmed cell death in animal development and disease. *Cell*, 147 (4): 742-758. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.033>
- Galluzzi, L., I. Vitale, S.A. Aaronson, J.M. Abrams, D. Adam, P. Agostinis, E.S. Alnemri, L. Altucci, I. Amelio, D.W. Andrews, M. Annicchiarico-Petruzzelli, A.V. Antonov, E. Arama, E.H. Baehrecke, N.A. Barlev, N.G. Bazan, F. Bernassola, M.J.M. Bertrand, K. Bianchi, M.V. Blagosklonny, K. Blomgren, C. Borner, P. Boya, C. Brenner, M. Campanella, E. Candi, D. Carmona-Gutierrez, F. Cecconi, F.K. Chan, N.S. Chandel, E.H. Cheng, J.E. Chipuk, J.A. Cidlowski, A. Ciechanover, G.M. Cohen, M. Conrad, J.R. Cubillos-Ruiz, P.E. Czabotar, V. D'Angiolella, T.M. Dawson, V.L. Dawson, V. De Laurenzi, R. De Maria, K.M. Debatin, R.J. DeBerardinis, M. Deshmukh, N. Di Daniele, F. Di Virgilio, V.M. Dixit, S.J. Dixon, C.S. Duckett, B.D. Dynlacht, W.S. El-Deiry, J.W. Elrod, G.M. Fimia, S. Fulda, A.J. García-Sáez, A.D. Garg, C. Garrido, E. Gavathiotis, P. Golstein, E. Gottlieb, D.R. Green, L.A. Greene, H. Gronemeyer, A. Gross, G. Hajnoczky, J.M. Hardwick, I.S. Harris, M.O. Hengartner, C. Hetz, H. Ichijo, M. Jäättelä, B. Joseph, P.J. Jost, P.P. Juin, W.J. Kaiser, M. Karin, T. Kauffmann, O. Kepp, A. Kimchi, R.N. Kitsis, D.J. Klionsky, R.A. Knight, S. Kumar, S.W. Lee, J.J. Lemasters, B. Levine, A. Linkermann, S.A. Lipton, R.A. Lockshin, C. López-Otín, S.W. Lowe, T. Luedde, E. Lugli, M. MacFarlane, F. Madeo, M. Malewicz, W. Malorni, G. Manic, J.C. Marine, S.J. Martin, J.C. Martinou, J.P. Medema, P. Mehlen, P. Meier, S. Melino, E.A. Miao, J.D. Molkentin, U.M. Moll, C. Muñoz-Pinedo, S. Nagata, G. Nuñez, A. Oberst, M. Oren, M. Overholtzer, M. Pagano, T. Panaretakis, M. Pasparakis, J.M. Penninger, D.M. Pereira, S. Pervaiz, M.E. Peter, M. Piacentini, P. Pinton, J.H.M. Prehn, H. Puthalakath, G.A. Rabinovic, M. Rehm, R. Rizzuto, C.M.P. Rodriguez, D.C. Rubinsztein, T. Rudel, K.M. Ryan, E. Sayan, L. Scorrano, F. Shao, Y. Shi, J. Silke, H.U. Simon, A. Sistigu, B.R. Stockwell, A. Strasser, G. Szabadkai, S.W.G. Tait, D. Tang, N. Tavernarakis, A. Thorburn, Y. Tsujimoto, B. Turk, T. Vanden Berghe, P. Vandenabeele, M.G. Vander Heiden, A. Villunger, H.W. Virgin, K.H. Vousden, D. Vucic, E.F. Wagner, H. Walczak, D. Wallach, Y. Wang, J.A. Wells, W. Wood, J. Yuan, Z. Zakeri, B. Zhivotovsky, L. Zitvogel, G. Melino & G. Kroemer, 2018. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death. *Cell Death & Differentiation*, 25 (3): 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- Giraldo, M.C. & B. Valent, 2013. Filamentous plant pathogen effectors in action. *Nature Reviews Microbiology*, 11 (11): 800-814. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3119>
- Gobert, A., Y. Quan, M. Arrivé, F. Waltz, N. Da Silva, L. Jomat, M. Cohen, I. Jupin & P. Giegé, 2021. Towards plant resistance to viruses using protein-only RNase P. *Nature Communications*, 12 (1): 1007. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21338-6>
- Gonçalves, A.P., J. Heller, A. Daskalov, A. Videira & N.L. Glass, 2017. Regulated forms of cell death in fungi. *Frontiers in Microbiology*, 8: 1837. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01837>
- Grilo, A.L. & A. Mantalaris, 2019. Apoptosis: A mammalian cell bioprocessing perspective. *Biotechnology Advances*, 37 (3): 459-475. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.02.012>
- Hatsugai, N., K. Yamada, S. Goto-Yamada & I. Hara-Nishimura, 2015. Vasculature processing enzyme in plant programmed cell death. *Frontiers in Plant Science*, 6: 234. <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00234>
- Hatsugai, N., S. Iwasaki, K. Tamura, M. Kondo, K. Fuji, K. Ogasawara, M. Nishimura & I. Hara-Nishimura, 2009. A novel membrane fusion-mediated plant immunity against bacterial pathogens. *Genes & Development*, 23 (21): 2496-2506. <https://doi.org/10.1101/gad.1825209>
- Hauenstein, A.V., L. Zhang & H. Wu, 2015. The hierarchical structural architecture of inflammasomes, supramolecular inflammatory machines. *Current Opinion in Structural Biology*, 31: 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2015.03.014>

- He, R., G.E. Drury, V.I. Rotari, A. Gordon, M. Willer, T. Farzaneh, E.J. Woltering & P. Gallois, 2008. Metacaspase-8 modulates programmed cell death induced by ultraviolet light and H₂O₂ in *Arabidopsis*. *The Journal of Biological Chemistry*, 283 (2): 774-783. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704185200>
- Kabbage, M., B. Williams & M.B. Dickman, 2013. Cell death control: the interplay of apoptosis and autophagy in the pathogenicity of *Sclerotinia sclerotiorum*. *PLoS Pathogens*, 9 (4):e1003287. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003287>
- Kaneda, T., Y. Taga, R. Takai, M. Iwano, H. Matsui, S. Takayama, A. Isogai & F.S. Che, 2009. The transcription factor OsNAC4 is a key positive regulator of plant hypersensitive cell death. *The EMBO Journal*, 28 (7): 926-936. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.39>
- Kim, S.M., C. Bae, S.K. Oh, & D. Choi, 2013. A pepper (*Capsicum annuum* L.) metacaspase 9 (*Camc9*) plays a role in pathogen-induced cell death in plants. *Molecular Plant Pathology*, 14 (6): 557-566. <https://doi.org/10.1111/mpp.12027>
- Kumar, G.N.M., C.G. Kannangara & N.R. Knowles, 2022. Nucleases are upregulated in potato tubers afflicted with zebra chip disease. *Planta*, 255 (3): 54. <https://doi.org/10.1007/s00425-022-03832-3>
- Kumar, G.N.M., L.O. Knowles & N.R. Knowles, 2017. Zebra chip disease enhances respiration and oxidative stress of potato tubers (*Solanum tuberosum* L.). *Planta*, 246 (4): 625-639. <https://doi.org/10.1007/s00425-017-2714-8>
- Kumar, S., M. Kinoshita, M. Noda, N.G. Copeland & N.A. Jenkins, 1994. Induction of apoptosis by the mouse *Nedd2* gene, which encodes a protein similar to the product of the *Caenorhabditis elegans* cell death gene *ced-3* and the mammalian IL-1 beta-converting enzyme. *Genes and Development*, 8 (14): 1613-1626. <https://doi.org/10.1101/gad.8.14.1613>
- Kumar, S., Y. Tomooka & M. Noda, 1992. Identification of a set of genes with developmentally down-regulated expression in the mouse brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 182 (3): 1155-1161. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(92\)91747-e](https://doi.org/10.1016/0006-291x(92)91747-e)
- Kuroyanagi, M., K. Yamada, N. Hatsugai, M. Kondo, M. Nishimura & I. Hara-Nishimura, 2005. Vacuolar processing enzyme is essential for mycotoxin-induced cell death in *Arabidopsis thaliana*. *The Journal of Biological Chemistry*, 280 (38): 32914-32920. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504476200>
- Kwon, S.I. & D.J. Hwang, 2013. Expression analysis of the metacaspase gene family in *Arabidopsis*. *Journal of Plant Biology*, 56 (6): 391-398. <https://doi.org/10.1007/s12374-013-0290-4>
- Latrassé, D., M. Benhamed, C. Bergounioux, C. Raynaud & M. Delarue, 2016. Plant programmed cell death from a chromatin point of view. *Journal of Experimental Botany*, 67 (20): 5887-5900. <https://doi.org/10.1093/jxb/erw329>
- Lee, M.H., H.S. Jeon, H.G. Kim & O.K. Park, 2017. An *Arabidopsis* NAC transcription factor NAC4 promotes pathogen-induced cell death under negative regulation by microRNA164. *The New Phytologist*, 214 (1): 343-360. <https://doi.org/10.1111/nph.14371>
- Levine, A., R.I. Pennell, M.E. Alvarez, R. Palmer & C. Lamb, 1996. Calcium-mediated apoptosis in a plant hypersensitive disease resistance response. *Current Biology*, 6 (4): 427-437. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00510-9](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00510-9)
- Li, F. & R.D. Vierstra, 2012. Autophagy: a multifaceted intracellular system for bulk and selective recycling. *Trends in Plant Sciences*, 17 (9): 526-537. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2012.05.006>
- Liu, Y. & D.C. Bassham, 2012. Autophagy: pathways for self-eating in plant cells. *Annual Review of Plant Biology*, 63: 215-237. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-042811-105441>
- Liu, Y., M. Schiff, K. Czymmek, Z. Tallóczy, B. Levine & S.P. Dinesh-Kumar, 2005. Autophagy regulates programmed cell death during the plant innate immune response. *Cell*, 121 (4): 567-577. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.03.007>
- Liu, Z., Z. Zhang, J.D. Faris, R.P. Oliver, R. Syme, M.C. McDonald, B.A. McDonald, P.S. Solomon, S. Lu, W.L. Shelver, S. Xu & T.L. Friesen, 2012. The cysteine rich necrotrophic effector SnTox1 produced by *Stagonospora nodorum* triggers susceptibility of wheat lines harboring *Snn1*. *PLoS pathogens*, 8 (1):e1002467. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002467>
- Locato, V. & L. De Gara, 2018. "Programmed Cell Death in Plants: An Overview, 1-8". In: *Programmed Cell Death Methods and Protocol*, 1st ed. (Ed: De Gara L, Locato V.) Vol. 1743. Humana Press, New York, NY, 198 pp. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7668-3_1
- Lord, C.E. & A.H. Gunawardena, 2012. Programmed cell death in *C. elegans*, mammals and plants. *European journal of cell biology*, 91 (8): 603-613. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2012.02.002>

- Mendes, G.C., P.A. Reis, I.P. Calil, H.H. Carvalho, F.J. Aragao & E.P. Fontes, 2013. GmNAC30 and GmNAC81 integrate the endoplasmic reticulum stress- and osmotic stress-induced cell death responses through a vacuolar processing enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110 (48): 19627-19632. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311729110>
- Mengiste, T., 2012. Plant Immunity to necrotrophs. *Annual Review of Phytopathology*, 50: 267-294. <https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-081211-172955>
- Minina, E.A., L.H. Filonova, K. Fukada, E.I. Savenkov, V. Gogvadze, D. Clapham, V. Sanchez-Vera M.F. Suarez, B. Zhivotovsky, G. Daniel, A. Smertenko & P.V. Bozhkov, 2013. Autophagy and metacaspase determine the mode of cell death in plants. *The Journal of Cell Biology*, 203 (6):917–927. <https://doi.org/10.1083/jcb.201307082>
- Minina, E.A., P.V. Bozhkov & D. Hofius, 2014. Autophagy as initiator or executioner of cell death. *Trends in Plant Science*, 19 (11): 692-697. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2014.07.007>
- Misas-Villamil, J.C., G. Toenges, I. Kolodziejek, A.M. Sadaghiani, F. Kaschani, T. Colby, M. Bogyo & R.A. van der Hoorn, 2013. Activity profiling of vacuolar processing enzymes reveals a role for VPE during oomycete infection. *The Plant Journal*, 73 (4): 689-700. <https://doi.org/10.1111/tj.12062>
- Misas-Villamil, J.C., R.A. van der Hoorn & G. Doehlemann, 2016. Papain-like cysteine proteases as hubs in plant immunity. *The New Phytologist*, 212 (4): 902-907. <https://doi.org/10.1111/nph.14117>
- Mittler R., L. Simon & E. Lam, 1997. Pathogen-induced programmed cell death in tobacco. *Journal of Cell Sciences*, 110 (11): 13333-1344. <https://doi.org/10.1242/jcs.110.11.1333>
- Moyano, L., M.D. Correa, L.C. Favre, F.S. Rodríguez, S. Maldonado & M.P. López-Fernández, 2018. Activation of nucleases, PCD and mobilization of reserves in *Araucaria angustifolia* megagametophyte during germination. *Frontiers of Plant Science*, 9: 1275. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01275>
- Moyano, L., M.P. López-Fernández, A. Carrau, J.M. Nannini, S. Petrocelli, E.G. Orellano & S. Maldonado, 2020. Red light delays programmed cell death in non-host interaction between *Pseudomonas syringae* pv *tomato* DC3000 and tobacco plants. *Plant Science: an international journal of experimental plant biology*, 291: 110361. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2019.110361>
- Nanson, J.D., B. Kobe & T. Ve, 2019. Death, TIR, and RHIM: Self-assembling domains involved in innate immunity and cell-death signaling. *Journal of Leukocyte Biology*, 105 (2): 363-375. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR0318-123R>
- Nirmala, J.G. & M. Lopus, 2020. Cell death mechanisms in eukaryotes. *Cell Biology and Toxicology*, 36 (2): 145-164. <https://doi.org/10.1007/s10565-019-09496-2>
- Nuruzzaman, M., R. Manimekalai, A.M. Sharoni, K. Satoh, H. Kondoh, H. Ooka & S. Kikuchi, 2010. Genome-wide analysis of NAC transcription factor family in rice. *Gene*, 465 (1-2): 30-44. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2010.06.008>
- Ogata, T., Y. Kida, T. Arai, Y. Kishi, Y. Manago, M. Murai & Y. Matsushita, 2012. Overexpression of tobacco ethylene response factor NERF3 gene and its homologues from tobacco and rice induces hypersensitive response-like cell death in tobacco. *Journal of General Plant Pathology*, 78 (1): 8-17. <https://doi.org/10.1007/s10327-011-0355-5>
- Ogita, N., Y. Okushima, M. Tokizawa, Y.Y. Yamamoto, M. Tanaka, M. Seki, Y. Makita, M. Matsui, K. Okamoto-Yoshiyama, T. Sakamoto, T. Kurata, K. Hiruma, Y. Saijo, N. Takahashi & M. Umeda, 2018. Identifying the target genes of SUPPRESSOR OF GAMMA RESPONSE 1, a master transcription factor controlling DNA damage response in Arabidopsis. *The Plant Journal: for cell and molecular biology*, 94 (3): 439-453. <https://doi.org/10.1111/tj.13866>
- Otsubo, Y., T. Hibino, T. Wakazono, Y. Mukai & F.S. Che, 2016. IREN, a novel EF-hand motif-containing nuclease functions in the degradation of nuclear DNA during hypersensitive response cell death in rice. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 80 (4): 748-760. <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1123610>
- Paoletti, M, 2016. Vegetative incompatibility in fungi: from recognition to cell death, whatever does the trick. *Fungal Biology Reviews*, 30 (4): 152-162. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2016.08.002>
- Paoletti, M. & C. Clavé, 2007. The fungus-specific HET domain mediates programmed cell death in *Podospora anserina*. *Eukaryotic Cell*, 6 (11): 2001-2008. <https://doi.org/10.1128/EC.00129-07>
- Pérez-Pérez, M.E., S.D. Lemaire, S.D. & J.L. Crespo, 2012. Reactive oxygen species and autophagy in plants and algae. *Plant Physiology*, 160 (1): 156-164. <https://doi.org/10.1104/pp.112.199992>
- Petrov, V., J. Hille, B. Mueller-Roeber & T.S. Gechev, 2015. ROS-mediated abiotic stress-induced programmed cell death in plants. *Frontiers in Plant Science*, 6: 69. <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00069>

- Pitsili, E., U.J. Phukan & N.S. Coll, 2020. Cell Death in Plant Immunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 12 (6): a036483. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036483>
- Plackett, A.R., S.G. Thomas, Z.A. Wilson & P. Hedden, 2011. Gibberelin control of stamen development: a fertile field. *Trends in Plant Science*, 16: (10): 568-578. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2011.06.007>
- Ramirez, M. & G.S. Salvesen, 2018. A primer on caspase mechanisms. *Seminars in cell & developmental biology*, 82: 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.01.002>
- Salguero-Linares, J. & N.S. Coll, 2019. Plant proteases in the control of the hypersensitive response. *Journal of Experimental Botany*, 70 (7): 2087-2095. <https://doi.org/10.1093/jxb/erz030>
- Salvesen, G.S., A. Hempel & N.S. Coll, 2016. Protease signaling in animal and plant-regulated cell death. *The FEBS journal*, 283 (14): 2577–2598. <https://doi.org/10.1111/febs.13616>
- Schulmeyer, K.H. & T.L. Yahr, 2017. Post-transcriptional regulation of type III secretion in plant and animal pathogens. *Current Opinion in Microbiology*, 36: 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.01.009>
- Sharma, B., D. Joshi, P.K. Yadav, A.K. Gupta & T.K. Bhatt, 2016. Role of Ubiquitin-Mediated Degradation System in Plant Biology. *Frontiers in Plant Sciences*, 7: 806. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00806>
- Sueldo, D.J. & R. van der Hoorn, 2017. Plant life needs cell death, but does plant cell death need Cys proteases?. *The FEBS Journal*, 284 (10): 1577-1585. <https://doi.org/10.1111/febs.14034>
- Sugawara, T., E.A. Trifonova, A.V. Kochetov & Y. Kanayama, 2016. Expression of an extracellular ribonuclease gene increases resistance to Cucumber mosaic virus in tobacco. *BMC Plant Biology*, 16 (Suppl 3): 246. <https://doi.org/10.1186/s12870-016-0928-8>
- Thomas, E.L. & R. van der Hoorn, 2018. Ten Prominent Host Proteases in Plant-Pathogen Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (2): 639. <https://doi.org/10.3390/ijms19020639>
- Thomas, H., 2013. Senescence, ageing and death of the whole plant. *The New Phytologist*, 197 (3): 696-711. <https://doi.org/10.1111/nph.12047>
- Tsiatsiani, L., E. Timmerman, P.J. De Bock, D. Vercammen, S. Stael, B. van de Cotte, A. Staes, M. Goethals, T. Beunens, P. van Damme, K. Gevaert & F. van Breusegem, 2013. The *Arabidopsis* metacaspase9 degradome. *The Plant Cell*, 25 (8): 2831-2847. <https://doi.org/10.1105/tpc.113.115287>
- Urbach, J.M. & F.M. Ausubel, 2017. The NBS-LRR architectures of plant R-proteins and metazoan NLRs evolved in independent events. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114 (5): 1063-1068. <https://doi.org/10.1073/pnas.1619730114>
- Valandro, F., P.K. Menguer, C. Cabreira-Cagliari, M. Margis-Pinheiro & A. Cagliari, 2020. Programmed cell death (PCD) control in plants: New insights from the *Arabidopsis thaliana* deathosome. *Plant Science: an international journal of experimental plant biology*, 299: 110603. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2020.110603>
- van Doorn W.G. & A. Papini, 2013. Ultrastructure of autophagy in plant cells: a review. *Autophagy*, 9 (12): 1922-1936. <https://doi.org/10.4161/auto.26275>
- van Doorn W.G., 2011. Classes of programmed cell death in plants, compared to those in animals. *Journal of Experimental Botany*, 62 (14): 4749-4761. <https://doi.org/10.1093/jxb/err196>
- van Doorn, W.G., E.P. Beers, J.L. Dangl, V.E. Franklin-Tong, P. Gallois, I. Hara-Nishimura, A.M. Jones, M. Kawai-Yamada, E. Lam, J. Mundy, L.A. Mur, M. Petersen, A. Smertenko, M. Taliany, F. van Breusegem, T. Wolpert, E. Woltering, B. Zhivotovsky & P.V. Bozhkov, 2011. Morphological classification of plant cell deaths. *Cell Death and Differentiation*, 18 (8): 1241-1246. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.36>
- van Durme, M. & M.K. Nowack, 2016. Mechanisms of developmentally controlled cell death in plants. *Current Opinion in Plant Biology*, 29: 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2015.10.013>
- van Hautegeem, T., A.J. Waters, J. Goodrich & M.K. Nowack, 2015. Only in dying, life: programmed cell death during plant development. *Trends in Plant Science*, 20 (2): 102-113. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2014.10.003>
- Ve, T., P.R. Vajjhala, A. Hedger, T. Croll, F. DiMaio, S. Horsefield, X. Yu, P. Lavrencic, Z. Hassan, G.P. Morgan, A. Mansell, M. Mobli, A. O'Carroll, B. Chauvin, Y. Gambin, E. Sieracki, M.J. Landsberg, K.J. Stacey, E.H. Egelman & B. Kobe, 2017. Structural basis of TIR-domain-assembly formation in MAL- and MyD88-dependent TLR4 signaling. *Nature Structural & Molecular Biology*, 24 (9): 743-751. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3444>
- Wang, L. & H. Zhang, 2014. Genomewide survey and characterization of metacaspase gene family in rice (*Oryza sativa*). *Journal of Genetics*, 93 (1): 93-102. <https://doi.org/10.1007/s12041-014-0343-6>
- Wang, X., R. Guo, M. Tu, D. Wang, C. Guo, R. Wan, Z. Li & X. Wang, 2017. Ectopic expression of the wild grape WRKY transcription factor VqWRKY52 in *Arabidopsis thaliana* enhances resistance to the biotrophic pathogen powdery mildew but not to the necrotrophic pathogen *Botrytis cinerea*. *Frontiers in Plant Sciences*, 8: 97. <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.00097>

- Wang, X., X. Wang, H. Feng, C. Tang, P. Bai, G. Wei, L. Huang & Z. Kang, 2012. *TaMCA4*, a novel wheat metacaspase gene functions in programmed cell death induced by the fungal pathogen *Puccinia striiformis* f. sp. *tritici*. *Molecular plant-microbe interactions: MPMI*, 25 (6): 755-764. <https://doi.org/10.1094/MPMI-11-11-0283-R>
- Watanabe, N. & E. Lam, 2011. Arabidopsis metacaspase 2d is positive mediator of cell death induced during biotic and abiotic stresses. *The Plant Journal*, 66 (6): 969-982. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2011.04554.x>
- Williams, S.J., K.H. Sohn, L. Wan, M. Bernoux, P.F. Sarris, C. Segonzac, T. Ve, Y. Ma, S.B. Saucet, D.J. Ericsson, L.W. Casey, T. Lonhienne, D.J. Winzor, X. Zhang, A. Coerd, J.E. Parker, P.N. Dodds, B. Kobe & J.D. Jones, 2014. Structural basis for assembly and function of a heterodimeric plant immune receptor. *Science*, 344 (6181): 299-303. <https://doi.org/10.1126/science.1247357>
- Wu, L., H. Chen, C. Curtis & Z.Q. Fu, 2014. Go in for the kill: How plants deploy effector-triggered immunity to combat pathogens. (Corrected). *Virulence*, 5 (7): 710-721. <https://doi.org/10.4161/viru.29755>
- Yang, Z.T., M.J. Wang, L. Sun, S.J. Lu, D.L. Bi, L. Sun, Z.T. Song, S.S. Zhang, S.F. Zhou & J.X. Liu, 2014. The membrane-associated transcription factor NAC089 controls ER-stress-induced programmed cell death in plants. *PLoS Genetics*, 10 (3): e1004243. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004243>
- Yao, C., Y. Wu, H. Nie & D. Tang, 2012. RPN1a, a 26S proteasome subunit, is required for innate immunity in Arabidopsis. *The Plant Journal*, 71 (6): 1015-1028. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2012.05048.x>
- Yao, S., S. Luo, C. Pan, W. Xiong, D. Xiao, A. Wang, J. Zhan & L. He, 2020. Metacaspase MC1 enhances aluminum-induced programmed cell death of root tip cells in Peanut. *Plant and Soil*, 448 (1): 479-494. <https://doi.org/10.1007/s11104-020-04448-w>
- Yuan, J., S. Shaham S, S. Ledoux, H.M. Ellis & H.R. Horvitz, 1993. The *C. elegans* cell death gene *ced-3* encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 beta-converting enzyme. *Cell*, 75 (4): 641-652. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90485-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90485-9)
- Yuan, X., H. Wang, J. Cai, D. Li & F. Song, 2019. NAC transcription factors in plant immunity. *Phytopathology Research*, 1 (1): 1-13. <https://doi.org/10.1186/s42483-018-0008-0>
- Zamyatnin, A.A.Jr., 2015. Plant proteases involved in regulated cell death. *Biochemistry (Mosc). Biokhimiia*, 80 (13): 1701-1715. <https://doi.org/10.1134/S0006297915130064>
- Zhai, Z., N. Ha, F. Papagiannouli, A. Hamacher-Brady, N. Brady, S. Sorge, D. Bezdan & I. Lohmann, 2012. Antagonistic regulation of apoptosis and differentiation by the cut transcription factor represents a tumor-suppressing mechanism in drosophila. *PLoS Genetics*, 8 (3): e1002582. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002582>
- Zhang, B., O. van Aken, L. Thatcher, I. De Clercq, O. Duncan, S.R. Law, M.W. Murcha, M. van der Merwe, H.S. Seifi, C. Carrie, C. Cazzonelli, J. Radomiljac, M. Höfte, K.B. Singh, F. van Breusegem & J. Whelan, 2014. The mitochondrial outer membrane AAA ATPase AtOM66 affects cell death and pathogen resistance in *Arabidopsis thaliana*. *The Plant Journal: for cell and molecular biology*, 80 (4): 709-727. <https://doi.org/10.1111/tpj.12665>
- Zhang, C., P. Gong, R. Wei, S. Li, X. Zhang, Y. Yu & Y. Wang, 2013. The metacaspase gene family of *Vitis vinifera* L.: characterization and differential expression during ovule abortion in stenopermocarpic seedless grapes. *Gene*, 528 (2): 267-276. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.062>
- Zhang, H., S. Dong, M. Wang, W. Wang, W. Song, X. Dou, X. Zheng & Z. Zhang, 2010. The role of vacuolar processing enzyme (VPE) from *Nicotiana benthamiana* in the elicitor-triggered hypersensitive response and stomatal closure. *Journal of Experimental Botany*, 61 (13): 3799-3812. <https://doi.org/10.1093/jxb/erq189>
- Zhang, X., M. Bernoux, A.R. Bentham, T.E. Newman, T. Ve, L.W. Casey, T.M. Raaymakers, J. Hu, T.I. Croll, K.J. Schreiber, B.J. Staskawicz, P.A. Anderson, K.H. Sohn, S.J. Williams, P.N. Dodds & B. Kobe, 2017. Multiple functional self-association interfaces in plant TIR domains. *The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114 (10): E2046-E2052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1621248114>
- Zhou, J.M., 2016. Plant Pathology: A Life and Death Struggle in Rice Blast Disease. *Current Biology: CB*, 26 (18): R843-R845. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.08.038>