

سازوکارهای بیماری زایی گونه‌های جنس *Streptomyces* عامل اسکب معمولی سیب‌زمینی

Pathogenic mechanisms in the species of *Streptomyces* causing potato common scab

<https://dorl.net/dor/20.1001.1.25885073.1401.11.2.2.1>

DOR: 20.1001.1.25885073.1401.11.2.2.1

Genetic Engineering and Biosafety
Journal
Volume 11, Number 2
2023

<http://gebsj.ir/>

<https://ecc.isc.ac/showJournal/23064>

اشکان عالی محمدی^۱، فاطمه شهریار^{۲*}، غلام خداکرمیان^۳، مریم قرمزی نژاد^۱
Ashkan Aali Mohammadi¹, Fatemeh Shahryari^{2*}, Gholam Khodakarmian³,
Maryam Ghermezi nejad¹

۱- دانشجوی دکتری ۲- استادیار بیماری شناسی گیاهی،

گروه گیاهپزشکی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه زنجان، ایران.

۳- استاد، بیماری شناسی گیاهی، گروه گیاهپزشکی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه بوعلی همدان، ایران.

1- Ph. D. student, 2- Assistant Professor,

Department of Plant Protection, Faculty of Agriculture, University of Zanjan, Iran.

3- Professor, Department of Plant Protection, Faculty of Agriculture, Buali Sina
University, Hamedan, Iran.

*Corresponding Author, Email : پست الکترونیکی : نویسنده مسئول مکاتبات،

shahryari@znu.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۵/۱۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۷/۱۵ - تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۸/۷)

چکیده

واژه‌های کلیدی

عامل بیماری اسکب یا جرب معمولی سیب‌زمینی که گونه‌های مختلف جنس *Streptomyces* هستند، دارای دامنه میزبانی به طور نسبی گسترده است. این بیماری در بیشتر مناطق کشت خسارت‌های اقتصادی فراوانی به بار آورده است. پژوهش‌های انجام شده در مورد سازوکارهای پرآزاری در *Streptomyces spp.* اهمیت فیتوتوکسین‌های تاکستومین را به عنوان عوامل مهم تعیین کننده بیماری‌زایی توسط چندین گونه نشان داده است. علاوه بر این، احتمال دارد سایر متابولیت‌های فیتوتوکسینی اختصاصی از قبیل کورونافاکویل، کانتانامایسین و FD-891 همراه با تولید فیتوهورمون‌ها و پروتئین‌های ترشحی در ایجاد یا شدت بیماری ناشی از باکتری‌های این جنس نقش داشته باشند. فاکتورهای بیماری‌زایی متنوعی در گونه‌های وابسته به جنس استرپتومایسس وجود دارد. این پدیده گویای پتانسیل گونه‌های هر ناحیه برای پذیرش ژن‌های بیماری‌زا و ایجاد گونه‌های جدید است که از دیدگاه مدیریت بیماری بسیار مهم و تعیین کننده است. هدف از گردآوری این مطالب درک بهتر سازوکارهای مولکولی بیماری‌زایی گیاه برای اعمال روش‌های مدیریتی بهتر در کنترل بیماری جرب معمولی سیب‌زمینی و سایر بیماری‌های گیاهی ناشی از باکتری‌های این جنس است.

پرآزاری،

پروتئین‌های ترشحی،

تاکستومین،

عوامل بیماری‌زایی،

فیتوتوکسین،

فیتوهورمون

Genetic Engineering and Biosafety Journal
Volume 11, Number 2, 2023

Abstract

The causative agent of scab disease or potato scab, which are different species of the genus *Streptomyces*, has a relatively wide host range. This disease has caused a lot of economic damage in most of the cultivating areas. Researches on the virulence mechanisms of plant-pathogenic *Streptomyces* spp. have shown the importance of the thaxtomin phytotoxins as main pathogenicity determinants produced by several species. In addition, other phytotoxic specialized metabolites such as coronafacoil, Concanamycin and FD-891 along with the production of phytohormones and secretory proteins may have a role in the development or severity of the disease caused by species related to this genus. There are wide range of pathogenic factors in the species related to the *Streptomyces* genus. This phenomenon shows the potential of the species of each region to accept pathogenic genes and create new species, which is very important and decisive from the disease management point of view. The purpose of this review is to gain an understanding of the molecular mechanisms of plant pathogenicity to use improved management methods to control potato scab disease and other plant diseases caused by species related to this genus.

Keywords: Pathogenic factors, Phytotoxin, Phytohormone, Secretory proteins, Thaxtomins, Virulence

Received: 2022/08/2 | Accepted: 2022/10/7 | Published: 2022/10/29

مقدمه

(Eini et al. 2003). نوع زخم تولید شده بستگی به شرایط محیطی، بیمارگر و قدرت تهاجمی بودن و حساسیت رقم سیبزمینی دارد. نوع و شدت علائم جرب به میزان زیادی تحت تاثیر دما است، به طوری که در دمای ۱۰ تا ۱۵ درجه سلسیوس جدایه‌هایی از *S. stelliscabies*، *S. scabies* و *S. europaeiscabies* هیچ گونه علائمی ایجاد نمی‌کنند، در صورتی که در جدایه‌های از *S. reticuliscabies* بیشترین علائم در همین دما مشاهده شده است. مناسب‌ترین دمای خاک برای بیماری‌زایی ۱۷ درجه سلسیوس است و با افزایش دما شدت بیماری کاهش پیدا می‌کند (Faucher et al. 1995). این بیماری کیفیت، ارزش و بازارپسندی محصول غده را کاهش داده و صنایع تولید سیبزمینی (تازه‌خوری، فرآوری و سیبزمینی بذری) را تحت تأثیر قرار می‌دهد. سیبزمینی مهم-ترین میزبان این اکتینومیست است، هرچند محصولاتی مانند چغندر، تربچه، هویج و جعفری نیز حساس هستند. این بیماری فقط قسمت‌های زیرزمینی میزبان‌های مستعد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اولین گزارش از بیماری جرب معمولی مربوط به *S. scabiei* است که در بسیاری از مناطق کشت سیبزمینی در جهان وجود دارد و از انواع مختلف زخم‌های جرب در محصولات

اکتینومیست‌ها به همراه سایر باکتری‌ها و قارچ‌ها، گروه غالب جمعیت خاک هستند. این باکتری‌های ساپروفیت آزادزی، منبعی مهم برای تولید آنتی‌بیوتیک‌ها هستند و نقش مهمی را در بازیافت موادآلی، تولید مواد دارویی جدید، مواد غذایی، آنزیم‌ها، مواد ضدتومور، بازدارنده‌های آنزیمی، تغییردهنده‌های ایمنی و ویتامین‌ها و کنترل زیستی بیمارگرهای گیاهی دارند (Wellington et al. 1992; Sheibani et al. 2015). جنس *Streptomyces* شامل باکتری‌های گرم مثبت، رشته‌ای، دارای اسپور در خانواده *Streptomycetaceae* است. در بیشتر موارد در خاک و در دیگر محیط‌ها (آب دریا، رسوبات، سطح گیاهان و غیره) ساکن هستند. بیشتر آن‌ها ساپروفیت و تنها تعداد کمی به عنوان بیمارگر شناخته شده‌اند. در این مطالعه توانایی برخی از گونه‌های جنس *Streptomyces* در برقراری ارتباط متقابل انگلی با گیاهان بررسی شده است.

گونه‌های بیمارگر جنس *Streptomyces*

بسیاری از گونه‌های بیمارگر *Streptomyces* باعث بیماری جرب معمولی می‌شوند، که بیماری اقتصادی مهم سیبزمینی محسوب می‌شود. علائم بیماری شامل جرب‌های قهوه‌ای تا سیاه رنگ و زنگاری روی غده است که سطحی، برجسته یا فرورفته هستند

این موجودات زنده فراهم شده است. در این بررسی مطالبی در مورد عوامل شناخته شده پرازاری که در آلودگی میزبان و توسعه بیماری های ناشی از این جنس نقش مهمی دارند و همچنین فاکتورهای دیگر که به طور بالقوه در برهمکنش های بین باکتری- گیاه دارای اهمیت هستند، ارائه می شود.

فیتوتوکسین ها

در مطالعات اولیه نقش فیتوتوکسین ها به عنوان عوامل بیماری زایی کلیدی در این جنس مشخص شده است. اولین فیتوتوکسین های شناسایی شده در *Streptomyces* spp. بیمارگر گیاهی، تاکستومین A و B بودند که از بافت غده آلوده به *S. scabiei* جدا شد (king et al. 1989). تاکستومین ها عامل اصلی بیماری زایی در بیماری های جرب معمولی و جرب اسیدی هستند، اما شواهد نشان می دهد که سایر فیتوتوکسین ها نیز نقش اساسی در توسعه یا شدت این بیماری ها دارند (Loria et al. 2008).

ویژگی های عمومی

تاکستومین (Thaxtomin)

تاکستومین از دی پپتیدهای حلقوی (2-5 diketopiperazines) مشتق شده از ال-فنیل آلانین (L-phenylalanine) و ال-۴-تریپتوفان (L-4-nitrotryptophan) تشکیل شده است. یازده گروه تاکستومینی مشخص شده است که در ترکیب گروه های هیدروکسیل و ان متیل در مکان های خاص در رشته اصلی تاکستومین متفاوت هستند. تاکستومین اصلی تولید شده توسط *S. scabiei* تاکستومین A است (شکل ۱). اما سایر گروه ها نیز در مقادیر کم در مواد گیاهی آلوده به این بیمارگر شناسایی شده اند. همچنین تاکستومین A در گونه های *S. turgidiscabies*، *S. acidiscabies* و *S. europaeiscabies* به عنوان محصول اصلی محسوب می شود. تولید این توکسین در حداقل چهار گونه یا سویه بیماری زای دیگر (*S. stelliscabies*، *S. Streptomyces* sp. IdahoX، *S. Streptomyces* sp. DS3024) گزارش شده است. تاکستومین C (تاکستومین کمتر تغییر یافته)، محصول اصلی *S. ipomoeae* است (Guan et al. 2012).

زراعی جدا شده است. گونه ای مشابه *S. europaeiscabies*، در اروپا، آمریکای شمالی و کره یافت شده است. این گونه باعث بیماری جرب معمولی می شود و برخی از سویه ها نیز می توانند باعث ایجاد جرب توری سیب زمینی شوند که با زخم های سطحی مشخص می شود. گونه های *S. reticuliscabies* و *S. aureofaciens* نیز جرب توری ایجاد می کنند که وجه تمایز آنها از جرب معمولی، نکروز شدید ریشه های فیبری سیب زمینی است که منجر به کاهش شدید بازده محصول می شود. گونه های دیگر *Streptomyces* که با بیماری جرب معمولی همراه هستند شامل *S. turgidiscabies*، *S. S. luridiscabies*، *S. niveiscabies*، *stelliscabies*، *puniciscabies* بوده و برخی از سویه های بیماری زای *S. bottropensis* نیز گزارش شده است. بیماری جرب اسیدی توسط *S. acidiscabies* ایجاد می شود و علائم آن با جرب معمولی یکسان است، ولی در خاک هایی با اسیدیته کم ($pH \leq 5.2$) رخ می دهد که در آن رشد *S. scabiei* و سایر عوامل بیماری زای جرب معمولی سرکوب می شود. سایر بیماری های منتسب به *Streptomyces* spp. شامل پوسیدگی ریشه سیب زمینی شیرین ناشی از *S. ipomoeae* و جرب حنایی سیب زمینی ناشی از سویه های مختلف *Streptomyces* هستند (Faucher et al. 1993; Loria et al. 1996; Natsume et al. 2005).

ژن ها و توکسین های دخیل در بیماری زایی *Streptomyces* spp.:

پژوهش ها در مورد بیماریزایی *Streptomyces* spp. در طی چند سال گذشته، آگاهی مهمی را برای درک چگونگی کلینزاسیون و ایجاد بیماری در یک میزبان گیاهی توسط این باکتری فراهم کرده است. این یافته ها از توالی یابی ژنومی *Streptomyces* بیماری زا و غیر بیماری زا به دست آمده است (Li et al. 2019). اولین توالی یابی در سویه بیمارگر *S. scabiei* 87-22 (شماره دسترسی DDBJ/EMBL GenBank NC_013929) در سال ۲۰۰۵ تکمیل شده که این سویه در ایالات متحده آمریکا از یک زخم عمیق روی سیب زمینی مقاوم به جرب جدا شده است (Loria et al. 1996). همچنین توالی یابی ژنومی سویه های دیگر *S. scabiei* و گونه های دیگر بیماری زا انجام شده است که فرصتی برای تجزیه و تحلیل مقایسه ای ژنومی به منظور شناسایی فاکتورهای پرازاری جدید در

پروتئین حامل پپتیدیل (PCP) با گروه فسفوپانتدین نوسانی برای انتقال سوبستراها و واسطه‌ها بین اجزاء کاتالیزوری است (Reimer et al. 2018).

هر دو آنزیم TxtA و TxtB حاوی دامین متیل ترانسفراز (Methyltransferase) هستند که در انتهای ترمینال C دامین A در *S. ipomoeae*، *S. turgidiscabies*، *S. acidiscabies* و *S. scabies* قرار گرفته است. بررسی بیشتر نشان می‌دهد که TxtA هر چهار بیمارگر حاوی دامین متیل ترانسفراز نوع ۱۲ (شماره دسترسی InterPro IPR013217) است. علاوه بر این، TxtB سه بیمارگر *S. turgidiscabies*، *S. acidiscabies* و *S. scabies* حاوی یک دامین متیل ترانسفراز نوع ۱۱ (شماره دسترسی InterPro IPR013216) است اما گونه *S. ipomoeae*، TxtB دارای دامین متیل ترانسفراز نوع ۱۲ است. اعتقاد بر این است که دامین‌های متیل ترانسفراز در TxtA و TxtB امکان حضور گروه‌های این-متیل را در هر یک از سوبستراهای اسید آمینه فراهم می‌کنند (Wang et al. 2020).

لوریا و همکاران پیش‌بینی کردند که وجود دامین متیلاسیون نادر در TxtB (*S. turgidiscabies*، *S. acidiscabies* و *S. scabies*) مقابل دامین متیلاسیون رایج تر در TxtB گونه *S. ipomoeae* ممکن است تفاوت‌های تولید تاکستومین A در *S. scabies*، *S. turgidiscabies*، *S. acidiscabies* و تاکستومین C در *S. ipomoeae* را توضیح دهد (Loria et al. 2008). با این حال، مطالعات بیشتری برای روشن شدن این احتمال مورد نیاز است. محصول نهایی تاکستومین A پس از هیدروکسیلاسیون متوالی کرین آلفا فنیل آلانین و گروه فنیل در تاکستومین D توسط یک CYP450 TxtC به دست می‌آید. نکته قابل توجه نقش TxtH است که پروتئین‌های شبه MbtH را که می‌کند که پروتئین‌های کوچک (۷۰ اسید آمینه) هستند و به طور معمول با آنزیم‌های NRPS مرتبط‌اند (Baltz et al. 2011).

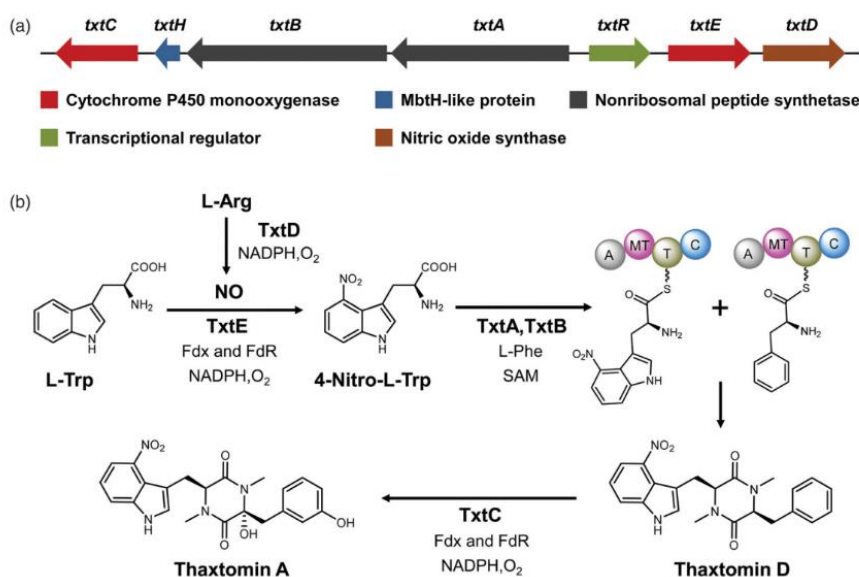
بر اساس شواهد فراوانی این پروتئین‌ها نقش اساسی در ارتقاء حلالیت و فعالیت آدنیلایسیون آنزیم‌های NRPS دارند. مطالعات نشان می‌دهند که TxtH برای عملکرد مناسب TxtA و TxtB مورد نیاز است. با این حال، نقش TxtH در بیوسنتز تاکستومین نیاز به مطالعات بیشتر دارد (Wang et al. 2020).

سرکوب رشد گیاهچه توسط تاکستومین نشان می‌دهد که تاکستومین ممکن است در تقسیم سلولی تداخل ایجاد کند. مطالعات روی سلول‌های نوک ریشه پیاز نقش تاکستومین را در مهار تقسیم سیتوپلاسم (cytokinesis) تایید می‌کند. سلول‌های تیمار شده با غلظت‌های نانومولاری تاکستومین، دو هسته‌ای یا دارای پلاک سلولی نامناسب هستند. افزایش حجم سلولی (hypertrophy) در سلول‌های پیاز و توتون قرار گرفته در معرض تاکستومین نشان می‌دهد که تاکستومین بر یکپارچگی دیواره سلولی در سلول‌های در حال رشد تأثیر می‌گذارد. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که تاکستومین یک مهارکننده بیوسنتز سلولز است (Loria et al. 2006).

بیوسنتز تاکستومین‌ها

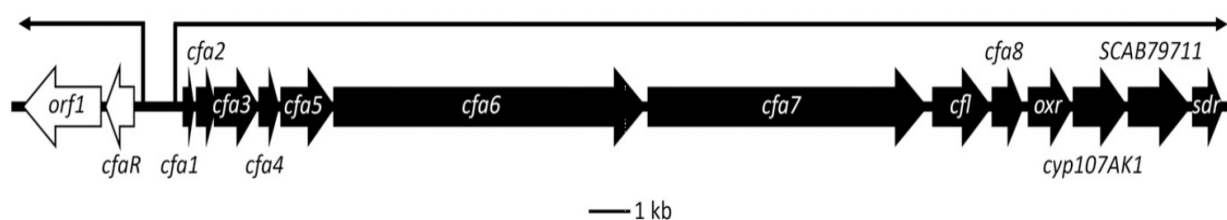
مطالعات ژنتیکی و بیوشیمیایی گسترده‌ای برای آشکار کردن مسیر بیوسنتزی تاکستومین‌ها انجام شده است. خوشه ژنی مسئول بیوسنتز تاکستومین A و آنالوگ‌های مربوطه در *S. turgidiscabies*، *S. acidiscabies* و *S. scabies* بسیار حفاظت شده است (Huguet-Tapia et al. 2016). خوشه ژنی متشکل از هفت ژن در یک منطقه تقریباً ۱۸/۳ کیلو باز قرار دارد. در میان آن‌ها، *txtR* تنظیم‌کننده است و ژن‌های دیگر خوشه را رمزگذاری می‌کند (*txtD*، *txtC*، *txtB*، *txtA*) (Barry et al. 2012). شش ژن دیگر (*txtH* و *txtE*) آنزیم‌های بیوسنتزی تاکستومین‌ها را رمزگذاری می‌کنند (شکل ۱-a). آنزیم TxtD ابتدا آرژنین را اکسید می‌کند تا سیترویلن و اکسید نیتریک تشکیل شود. سپس آنزیم TxtE نیتراسیون تریپتوفان را با استفاده از اکسید نیتریک برای تولید ال-۴-نیتروتریپتوفان در حضور اکسیژن، NADPH و اجزای انتقال الکترون کاتالیز می‌کند (Tomita et al. 2017).

در مرحله بعد، فنیل آلانین و ال-۴-نیتروتریپتوفان غیرپروتئین‌زا به ترتیب توسط سنتز دو پپتید غیرریبوزومی TxtA (NRPSs) و TxtB فعال می‌شوند و به فرم ۵،۲-دیکتوپیرازین (DKP) تاکستومین D متصل می‌شوند (Johnson et al. 2009). حداقل اجزاء هسته NRPS شامل یک دامین آدنیلایسیون (A) برای انتخاب و فعال‌سازی سوبستراهای اسید آمینه، یک دامین Condensation (C) برای کاتالیز تشکیل پیوندهای پپتیدی و یک تیولاسیون (T) یا یک دامین



شکل ۱- مسیر بیوسنتز تاکستومین ها. (الف) سازماندهی ژنتیکی خوشه ژنی برای بیوسنتز تاکستومین در *S. scabies* 87.22 و گونه های مرتبط. خوشه ژنی متشکل از هفت ژن است که در یک منطقه تقریباً ۱۸/۳ کیلو باز قرار گرفته اند. در داخل خوشه ژنی، *txtR* تنها تنظیم کننده خوشه را رمزگذاری می کند در حالی که ژن های دیگر آنزیم های بیوسنتزی را رمزگذاری می کنند و تشکیل تاکستومین ها را کاتالیز می کنند. (ب) مسیر بیوسنتزی تاکستومین *txtA* و *txtB* برای نشان دادن دامنه متیل ترانسفراز غیر معمول (MT) همراه با اجزاء هسته آدنیلایسیون (A)، متراکم کردن (C) و تیولایسیون (T) برجسته شده اند. تصور می شود که سیستم همراه ردوکس یک فردوکسین کوچک حاوی گوگرد-آهن (Fdx) و یک FAD حاوی فردوکسین ردوکساز (Fdx) برای *txtC* و *txtE* توسط ژن هایی که در جای دیگری در کروموزوم خارج از خوشه ژنی بیوسنتز تاکستومین قرار دارند، رمزگذاری می شوند (Wang et al. 2020).

Fig 1. The biosynthesis pathway of thaxtomins. (a) Genetic organization of the biosynthetic gene cluster of thaxtomins in *Streptomyces scabies* 87.22 and related species. The gene cluster have seven genes arranged within an approximately 18.3 kb region. In the gene cluster, *txtR* encodes the only cluster regulator while the other genes encode the biosynthetic enzymes for catalyzing the formation of thaxtomins. (b) Biosynthetic pathway of thaxtomin A. *txtA* and *txtB* show the uncommon methyltransferase (MT) domain along with the core modules of adenylation (A), condensation (C), and thiolation (T). The redox partner system of a small iron-sulfur-containing ferredoxin (Fdx) and a FAD comprising ferredoxin reductase (FdR) for *txtE* and *txtC* are seemed to be encoded by genes located elsewhere on the chromosome outside the gene cluster for thaxtomin biosynthesis. (Wang et al. 2020).



شکل ۲- سازماندهی خوشه ژنی بیوسنتزی فیتوتوکسین کورونافاکویل در *Streptomyces scabies* 87-22. فلش های بلوک نشان دهنده توالی های رمزگذاری کننده درون خوشه هستند و جهت هر فلش جهت رونویسی را نشان می دهد. ژن *cfaR* رمزکننده تنظیم کننده خانواده PAS-LuxR و ژن پایین دست *orf1* که پروتئین خانواده ThiF را رمز می کند به رنگ سفید نشان داده شده است. ژن های رمزکننده آنزیم های بیوسنتزی (*cfl*, *cfa1-8*, *SCAB79711*, *cyp107AK1*, *sdr*) به رنگ سیاه نشان داده شده اند. فلش های باریک بالای خوشه ژنی نشان دهنده دو واحد رونویسی شناسایی شده هستند (Cheng et al. 2019).

Fig 2. The gene cluster for the biosynthesis of the coronafacoyl phytotoxin in *Streptomyces scabies* 87-22. The coding sequences within the cluster are defined with the block arrows, and the direction of each arrow shows the direction of transcription. The PAS-LuxR family regulator encoded by the *cfaR* gene and the downstream *orf1* gene encoding a ThiF family protein are indicated in white. The genes of *cfa1-8*, *cfl*, *SCAB79711*, *cyp107AK1* and *sdr* encoding biosynthetic enzymes are shown in black. The thin arrows situated above the gene cluster show the two transcription units that have been identified. (Cheng et al. 2019).

فیتوتوکسین های کورونافاکویل (Coronafacoyl)

فیتوتوکسین های کورونافاکویل توسط چندین باکتری بیمارگر گیاهی تولید شده یا احتمال تولید آن وجود دارد ولی این ترکیبات برای بیماری زایی این موجودات ضروری نیستند و فقط به طور معمول شدت علائم بیماری ناشی از آنها را افزایش می دهند (Bignell et al. 2018). فیتوتوکسین کورونافاکویل شناخته شده ترین، کوروناتین (COR) است که عامل مهم پرازایی است و توسط باکتری بیمارگر گیاهی *Pseudomonas syringae* تولید می شود. توکسین کوروناتین به تهاجم و تداوم بیمارگر در بافت های گیاهی و ایجاد علائم بیماری کمک می کند (Xin and He. 2013). این توکسین تقلیدکننده ی هورمون گیاهی جاسمونیل-ال-ایزولوسین (JA-Ile) است و تولید این توکسین در میزبان گیاهی منجر به فعال شدن سیگنال دهی با واسطه اسید جاسمونیک (JA) و سرکوب سیگنال دهی با واسطه اسید سالیسیلیک (SA) می شود (Xin and He. 2013). این موضوع به نوبه خود سبب سرکوب پاسخ های ایمنی گیاه می شود که برای مبارزه با آلودگی باکتری *P. syringae* مهم هستند. همچنین CFA Ile (N-coronafacoyl-L- isoleucine) و سایر فیتوتوکسین های کورونافاکویل فعالیت های زیستی مشابهی مانند COR در بافت های گیاهی نشان می دهند که ممکن است تقلیدکننده ی مولکولی JA-Ile نیز باشند (Bignell et al. 2018).

پژوهش ها نشان داده که در یک سنجش زیستی، شدت علائم ناشی از یک سویه جهش یافته بیماریزا از *S. scabies* که قادر به تولید CFA-Ile نبود، آن روی گیاهچه توتون کاهش یافت (Bignell et al. 2010). اگرچه این یافته نشان می دهد تولید CFA-Ile به فنوتیپ پرازایی *S. scabies* کمک می کند، اما مشخص نیست که آیا علائم بیماری جرب معمولی ناشی از *S. scabies* تحت تأثیر تولید این فیتوتوکسین هستند یا خیر! (Cheng et al. 2019).

خوشه ژنی بیوسنتزی فیتوتوکسین کورونافاکویل در *S. scabies* حداقل از ۱۵ ژن تشکیل شده است (شکل ۲). تعداد ۱۳ ژن به عنوان یک mRNA پلی سیسترونیک رونویسی شده و آنزیم های مورد نیاز برای بیوسنتز فیتوتوکسین را رمزگذاری می کنند (Bignell et al. 2010). ژن دیگری به نام *cfaR* به طور متفاوت از اپرون

بیوسنتزی رونویسی می شود و یک تنظیم کننده در خوشه (-cluster situated regulator) را کد می کند که به طور مستقیم بیان ژن های بیوسنتزی فیتوتوکسین را کنترل می کند (Cheng et al. 2015). پروتئین CfaR شامل ۲۶۵ اسید آمینه متعلق به خانواده تنظیم کننده های رونویسی PAS-LuxR است که به طور گسترده در بین باکتری های اکتینومیسیت توزیع شده است (Bignell et al. 2014a). بیان ژن های بیوسنتزی CFA-Ile و تولید CFA Ile با بیان بیش از حد *CfaR* القا می شود که نشان می دهد *CfaR* یک فعال کننده افزایشی مسیر بیوسنتزی CFA-Ile است (Cheng et al. 2015). ژن *CfaR* به یک مکان تک جایگاه در ناحیه پروموتور متصل می شود که بیان اپرون بیوسنتزی را هدایت می کند و این فعالیت اتصال به هر دو دامین اتصال به DNA، LuxR و دامین PAS نیاز دارد، که دومی در تشکیل همودایمر پروتئین نقش دارد (Cheng et al. 2015). بیان خود *cfaR* توسط حداقل سه تنظیم کننده چند شکلی (Pleomorphic) کنترل می شود که بیان سایر ژن های بیوسنتزی فیتوتوکسین را در *S. scabies* نیز کنترل می کنند (Bignell et al. 2014b). در پایین دست *cfaR* ژن دومی به نام *orf1* (یا SCAB_79581) وجود دارد که پروتئین ۶۳۶ اسید آمینه ای را کد می کند. ژن *orf1* با *cfaR* رونویسی می شود (Bignell et al. 2010) و بیان بیش از حد این دو ژن باعث تولید بیشتر CFA-Ile در *S. scabies* در مقایسه با بیان بیش از حد فقط ژن *cfaR* می شود (Cheng et al. 2015). این نتایج نشان می دهد که *orf1* همچنین ممکن است در تنظیم تولید CFA-Ile در *S. scabies* عمل کند (Cheng et al. 2019).

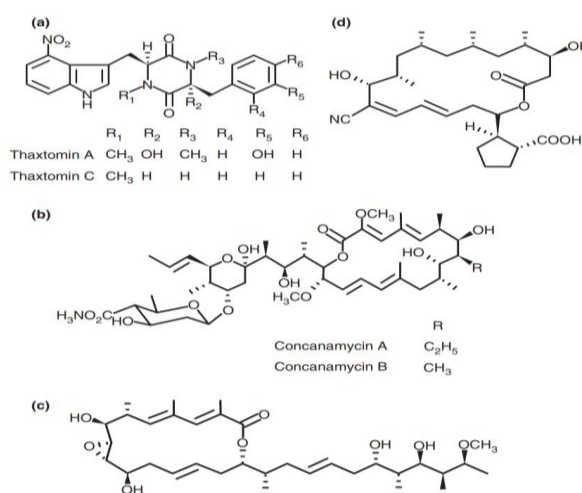
کانکانامایسین (Concanamycin)

علاوه بر تاکستومین ها، گونه ی *S. scabies* دو گروه از متابولیت های ثانویه کانکانامایسین را تولید می کنند. کانکانامایسین ها، ماکرولید های پلی کتیدی هستند که برای اولین بار از باکتری *S. diastatochromogenes* جدا شدند (Kinashi et al. 1984). آنها با یک حلقه ماکرولید ترانیک ۱۸ عضوی با متیل انول اتر (Methyl Enol Ether) و یک زنجیره جانبی بتا-هیدروکسی همی استیل (-β hydroxyhemiacetyl) مشخص می شوند (شکل ۳-b)، به عنوان مهارکننده های vacuolar-type ATPase عمل می کنند و فعالیت ضد

اضافه شدند، اثر هم افزایی نشان دادند (Natsume et al. 1998). کانکانامایسین A و B در زخم های غده های سیب زمینی آلوده به *S. scabiei* کشف شد، اما در *S. acidiscabiei* مشاهده نشده است. قابل ذکر است، سیب زمینی های آلوده به *S. scabiei* دارای زخم های عمیق بودند، در حالی که در سیب زمینی های آلوده به *S. acidiscabiei* دارای زخم های پوستی بودند. همچنین مشاهده شده که سیب زمینی آلوده به بیماری جرب در مزرعه، مقدار کانکانامایسین غده های دارای زخم های عمیق نسبت به زخم های سطحی بیشتر بود. به طور کلی، نتایج حاکی از آن است که اختلاف در تولید کانکانامایسین توسط *Streptomyces* spp. ممکن است به تفاوت های مشاهده شده در انواع زخم در غده های سیب زمینی آلوده به جرب کمک کند (Natsume et al. 2005).

قارچی و ضدنوپلاستیک دارند، اما فعالیت ضدباکتریایی ندارند (Seki-Asano et al. 1994). سویه هایی از *S. scabiei* از ژاپن گزارش شده که کانکانامایسین A و B تولید می کنند و ارزیابی های زیستی روی گیاهچه برنج مشخص کرد که ترکیبات خالص، سبب بازدارندگی از رشد ریشه می شوند (Natsume et al. 1998).

ناتسومه و کلینز اثرهای کانکانامایسین را بر نوع زخم ایجاد شده در هنگام آلودگی غده های سیب زمینی توسط *Streptomyces* بیماری-زای گیاهی بررسی کردند. مشخص شد که تیمار برش های غده سیب زمینی با کانکانامایسین A خالص زخم هایی با فرورفتگی کم ایجاد می کنند، در حالی که تاکستومین A منجر به سطح صاف و نکروتیک می شود. علاوه بر این وقتی که هر دو نوع فیتوتوکسین تاکستومین A و کانکانامایسین به همان برش غده



شکل ۳- ساختار مولکولی فیتوتوکسین های تولید شده توسط *streptomyces* های بیمارگر گیاهی تاکستومین A و C (a)، کانکانامایسین A و B (b)، FD-891 (c) و بورلیدین (d). (Bignell et al. 2013).

Fig 3. Molecular structure characterization of the thaxtomin A and C (a), concanamycin A and B (b), FD-891 (c) and borrelidin (d) phytotoxins produced by plant pathogenic *Streptomyces* spp. (Bignell et al. 2013).

FD-891 (et al. 2004). در پژوهش های پیشین گزارش شده که FD-891 فعالیت سیتوسیدال علیه سلول های حیوانی دارد (Seki-Asano et al. 1994) و سپس سمیت گیاهی آن گزارش شد (Natsume et al. 2005). اگرچه FD-891 ساختاری مشابه با کانکانامایسین ها دارد (شکل ۳)، به نظر می رسد نحوه عملکرد دو نوع متابولیت متفاوت است. در حال حاضر مشخص نیست که آیا سایر بیمارگرهای ایجاد کننده جرب سطحی از سایر نقاط جهان نیز FD-891 را تولید می-

FD-891

فیتوتوکسین دیگری در گونه ی *S. cheloniumii* و چهار سویه دیگر *Streptomyces* گزارش شده است (Natsume et al. 2005). ارزیابی های زیستی نشان داده که یک فیتوتوکسین باعث نکروز بافت غده سیب زمینی و کاهش رشد گیاهچه های برنج و یونجه می شود، که همانند تاکستومین A، یک فیتوتوکسین غیراختصاصی است. خالص سازی و تجزیه و تحلیل ساختار بیوشیمیایی، نشان دهنده FD-891 ماکرولیدی ۱۶ عضوی بود (شکل ۳- c)، (Eguchi

تولید نمی کنند. شایان ذکر است ۱۷ گونه ی دیگر ایجادکننده جرب معمولی جداسازی شدند که هیچکدام از آنها قادر به تولید تاکستومین A یا بورلیدین نبودند (Cao et al. 2012). بنابراین برای بیماریزایی این باکتری ها در گیاه احتمال وجود متابولیت های فیتوتوکسینی ناشناخته دیگری نیز می باشد که شناسایی چنین متابولیت هایی بدون شک به درک بهتر سازوکارهای توسعه بیماری توسط این موجودات زنده کمک می کند (Bignell et al. 2013).

فیتوهورمون ها

بیمارگرهای گیاهی راهکارهای تکاملی جهت تاثیر روی مسیرهای سیگنالی هورمون های گیاهی برای تسهیل در ایجاد آلودگی روی میزبان دارند. به عنوان مثال، برخی از بیمارگرها توکسین یا افکتور-هایی تولید می کنند که مسیرهای سیگنال دهی فیتوهورمون ها را دستکاری می کنند. بسیاری از بیمارگرهای گیاهی فیتوهورمون هایی مانند سیتوکینین، اکسین و اتیلن را به عنوان راهی برای تغییر سیگنال هورمونی در میزبان تولید می کنند، از آنجا که هورمون ها فرآیندهای مختلف را در حین رشد و پاسخ به تنش در گیاهان تنظیم می کنند، دستکاری در مسیرهای سیگنال دهی فیتوهورمون ها می تواند به بیمارگرها کمک کند تا پاسخ های دفاعی گیاه را سرکوب کرده و یا فرآیندهای توسعه و تخصیص مواد مغذی را به منظور تسهیل در کلنیزه کردن و انتشار انجام دهند. در این بخش، تولید فیتوهورمون ها توسط *Streptomyces* های بیماری زا و نقش احتمالی آن ها در پرآزاری را بررسی می کنیم (Ma and Ma. 2016).

سیتوکینین (Cytokinin)

استفاده از روش کاسمید و تعیین توالی DNA در ناحیه مجاور ژن های بیوستتری تاکستومین در *S. turgidiscabies*، منجر به کشف ژن های مشابه (همولوگ) با شش ژن در اپرون بسته گیاهی (*fas*) در باکتری *Rhodococcus fascians* شد. در *R. fascians* این ژن ها روی یک پلاسمید خطی قرار دارند و یک مسیر بیوستتری سیتوکینین را تشکیل می دهند که برای تشکیل گال برگگی روی گیاهان مورد نیاز است (Goethals et al. 2001). اپرون *fas* در *S. turgidiscabies* با اپرون *fas* *R. fascians* هم راستا است، به استثنای *fas6*، که به نظر می رسد در کروموزوم *S. turgidiscabies* بازآرایی (Rearrangement) شده است. به طور جداگانه، این ژن ها

کنند یا خیر و سهم FD-891 در ایجاد علائم بیماری جرب سطحی نیز مشخص نیست (Bignell et al. 2013).

بورلیدین

این توکسین از سویه بیماریزای ایرانی *Streptomyces* جداسازی شده است (Cao et al. 2012). مشخص شد که سویه GK18 به جای زخم های برجسته که به طور معمول توسط *S. scabies* و سایر گونه های تولیدکننده تاکستومین ایجاد می شوند، زخم های حفره دار عمیق را در غده های سیب زمینی ایجاد می کند و همچنین باعث کاهش شدید رشد گیاهان سیب زمینی در گلدان ها می شود. قابل توجه است که تولید تاکستومین A در این سویه شناسایی نشد و همچنین ژن *TxtA* با تجزیه و تحلیل سادرن بلات تشخیص داده نشد. این سویه پلی کتید ماکرولید بورلیدین ۱۸ عضوی را تولید می کند (شکل ۳-d)، که برای اولین بار به عنوان یک آنتی بیوتیک ضدباکتریایی تولید شده توسط *Streptomyces rochei* (Berger et al. 1949) شناسایی شد. تجزیه و تحلیل سادرن بلات تایید کرد که سویه GK18 حاوی ژن های دخیل در بیوستتر بورلیدین است و آزمایش های زیستی با استفاده از برش های غده سیب زمینی و نهال های تربچه نشان داد که بورلیدین خالص شده از عصاره های کشت GK18 فعالیت فیتوتوکسینی دارد. بورلیدین باعث ایجاد حفره های عمیق و سیاه روی برش های غده های بذری سیب زمینی می شود، اثری که مشابه علائم بیماری ناشی از *Streptomyces spp.* GK18 است. از طرف دیگر تاکستومین A زخم های کم عمق و قهوه ای روی برش های غده سیب زمینی ایجاد کرد. بنابراین، به نظر می رسد که فیتوتوکسین های مختلف *Streptomyces* می توانند در ایجاد انواع متمایز علائم جرب در غده های سیب زمینی نقش داشته باشند و تولید فیتوتوکسین های مختلف توسط این باکتری های بیمارگر ممکن است در برخی موارد وجود چندین نوع علائم را در بیماری جرب معمولی در محیط های طبیعی توجیه کند (Bignell et al. 2013).

بورلیدین ترکیب ضدباکتریایی، ضدویروسی و ضدملاریا است. با این حال، فعالیت فیتوتوکسینی آن نیز مشخص شده است (Cao et al. 2012). همچنین این گزارش با یافته های قبلی مطابقت می کند که برخی از *Streptomyces* های عامل جرب معمولی تاکستومین A

بود (Kers et al. 2004). گال برگ‌ری روی گیاهان آرابیدوپسیس تلقیح شده با سویه جهش یافته مشاهده شد (شکل ۴)، که نشان می‌دهد *S. turgidiscabies* سیتوکینین‌هایی تولید می‌کند که مشابه سیتوکینین‌های *R. fascians* فعالیت دارند (Loria et al. 2006).

ایندول-۳-استیک اسید (Indole-3-Acetic Acid)

ایندول-۳-استیک اسید یکی از بهترین اکسین‌ها در کلاس هورمون‌های گیاهی است و در تنظیم رشد و نمو گیاه نقش اساسی دارد. این هورمون توسط طیف گسترده‌ای از باکتری‌های تقویت کننده گیاهان و بیمارگر گیاهی تولید می‌شود و بیوسنتز آن شامل سه مسیر اصلی است که از ال-تریپتوفان (L-tryptophan) به عنوان پیش ماده استفاده می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که این هورمون عامل پرآزاری در چندین باکتری بیماری‌زا است. در جنس *Streptomyces* تولید اکسین در چندین گونه از جمله *S. scabiei* شناسایی شده است (Castillo-Lizardo et al. 2015).

دو آنزیم، تریپتوفان مونواکسیژناز (Tryptophan Monooxygenase) و ایندول-۳-استامید هیدرولاز (Indole-3-Acetamide Hydrolase: IAH)، از طریق مسیر ایندول-۳-استامید اسید (Indole-3-Acetamide Acid: IAM) در سنتز ایندول-۳-استیک اسید در *Streptomyces scabies* نقش دارند. براساس تشابه با سایر توالی‌های اسید آمینه IAM و IAH، ژن‌های *iaaM* (SCAB75511) و *iaaH* (SCAB75501) شناسایی و توالی‌یابی شدند. عملکرد ژن‌های کاندید *iaaH* و *iaaM* در مسیر بیوسنتزی اکسین با ایجاد جهش‌های حذفی *iaaH*، *iaaM5* و *iaaM8* مورد ارزیابی قرار گرفت. تولید اکسین توسط هر سه سویه جهش یافته کمتر از سویه نوع وحشی بود. ژن‌های *iaaM* (SCAB75511) و *iaaH* (SCAB75501) ژن‌های بیوسنتزی اکسین هستند که با سنتز اکسین به پرآزاری باکتری *S. scabies* کمک می‌کنند (Hsu. 2010).

پروتئین‌های ترشحی

علاوه بر تولید مولکول‌های کوچک، بسیاری از میکروب‌های بیماری‌زای گیاهی به منظور گسترش بیمارگری، پروتئین‌هایی را که به طور معمول "افکتور" نامیده می‌شوند، به سلول‌های گیاه میزبان ترشح می‌کنند، یا آنزیم‌های خارج سلول تولید می‌کنند که

۶۷-۸۴ درصد شباهت اسیدآمینه با ژن‌های موجود در اپرون *fas* باکتری *R. fascians* دارند (Kers et al. 2005). همسانی و آرایش خطی اپرون *fas* در *S. turgidiscabies* و *R. fascians* منشأ مشترکی را برای این اپرون نشان می‌دهد. برخلاف ژن‌های بیوسنتزی تاکستومین و *nec1*، اپرون *fas* در *S. scabies* یا *S. acidiscabies* محافظت شده نیست (Loria et al. 2006).



شکل ۴- گال برگ‌ری تولید شده توسط گونه‌ی *Streptomyces turgidiscabies* حاوی اپرون *fas* در *Arabidopsis thaliana*. (a) نهال-ها با *Streptomyces turgidiscabies nos* مایه زنی شده، (b) بدون مایه زنی. موتانت *nos* فقط مقادیر کمی از تاکستومین تولید می‌کند و برای به حداقل رساندن نکروز ناشی از تاکستومین A استفاده شد و امکان توسعه گال را فراهم می‌کند (Loria et al. 2006).

Fig 4. The leafy galls produced on *Arabidopsis thaliana* by *Streptomyces turgidiscabies* containing the *fas* operon. Seedlings inoculated with (a) *Streptomyces turgidiscabies nos*, or (b) not inoculated. The *nos* mutant produces only a very small amount of thaxtomin and was used to minimize the necrosis caused by thaxtomin A, allowing gall development. (Loria et al. 2006).

حضور اپرون *fas* در جزایر بیماری‌زایی *S. turgidiscabies* غیرمنتظره بود، زیرا نه این بیمارگر و نه گونه‌های دیگری که باعث ایجاد جرب سیب‌زمینی می‌شوند، گال گیاهی تولید نمی‌کنند. فقط یک گونه *Streptomyces* گال ریشه تولید می‌کند (Yoshida and Kobayashi. 1991)، اگرچه اساس ژنتیکی این فنوتیپ بیماری‌زا مشخص نیست. پس از کشف اپرون *fas* در جزایر بیماری‌زایی در *S. turgidiscabies* Car8، توانایی این سویه در ایجاد گال‌های برگدار، به صورت علائم اولیه *R. fascians* ارزیابی شد. نهال‌های آرابیدوپسیس با یک جهش یافته *S. turgidiscabies nos* تلقیح شدند، که تولید تاکستومین در این جهش یافته تقریباً حذف شده

دفاعی گیاه نقش ایفا کند. در مورد تنظیم بیان Nec1 در *Streptomyces* بیماری‌زا آگاهی کمی وجود دارد (Loria et al. 2006).

ژن *tomA*

روی ناحیه بیماری‌زایی در *S. turgidiscabies* دو جایگاه وجود دارد که با فاکتورهای بیماری‌زایی شناخته شده در بیمارگرهای باکتریایی گرم مثبت و قارچی، همولوگ هستند. یکی از آنها همولوگ‌های شش ژن اپرون *fas* در *Rhodococcus fascians* بودند که در مطالب بالا بیان شد. یک ژن دیگر با نام *tomA* نیز شناسایی شده که همولوگ توماتیناز (Tomatinase) را کد می‌کند. آنزیم توماتیناز یک ساپونین ضد میکروبی با نام توماتین (Tomatin) را سم زدایی می‌کند، که منجر به سرکوب پاسخ‌های دفاعی گیاه می‌شود. این پروتئین در *S. turgidiscabies* عضوی از گلیکوزیل هیدرولاز خانواده شماره ۵ است. گونه *S. turgidiscabies acidiscabies* برای حضور *fas* و *tom* با استفاده از هیبریداسیون سادرن تجزیه و تحلیل شدند. ژن *tom* نیز مانند جایگاه‌های *nec1* و *txt* در *S. acidiscabies*، *S. scabies* و *S. turgidiscabies* حفاظت شده است اما این ژن در *S. coelicolor* غیربیماری‌زا همانند ده گونه غیربیماری‌زای دیگر وجود ندارد، در مقابل اپرون *fas* فقط در بیمارگر *S. turgidiscabies* وجود دارد (Kers et al. 2005).

این یافته ها نشان می‌دهد که باکتری‌های بیمارگر گیاهی گرم مثبت نظیر فرآیندی که دیگر بیمارگرهای حیوانی و گیاهی وجود دارد (Kers et al. 2005). فاکتورهای ژنتیکی برای بیماری‌زایی را از طریق انتقال افقی ژن (Horizontal Gene Transfer) به دست می‌آورند، پروتئین Tomatinase، فیتوآنتی‌سپین استروئیدی گوجه-فرنگی به نام α tomatin را سم زدایی می‌کند که این امر به وسیله هیدرولیز یک یا تعداد بیشتری از باقیمانده‌های قندها (که برای فعالیت α - tomatin ضروری‌اند)، انجام می‌شود. طی یک بررسی مشخص شد که آنزیم Tomatinase از *S. scabies* اختصاصیت سوسترایی بالایی دارد (Seipke and Loria. 2008).

در بررسی دیگری دو جدایه *S. scabiei* و *S. europaeiscabiei* دارای *txtAB* اما فاقد ژن‌های *tomA* و *nec1*، روی تربچه و سیب

پلیمرهای دیواره سلول‌های گیاهی را برای دستیابی به مواد غذایی و همچنین نفوذ و گسترش در بافت گیاه تجزیه می‌کنند. در زیر برخی از پروتئین‌های ترشحی شناخته شده یا مشکوک در بیماری‌زایی *Streptomyces*، بررسی می‌شود (Alfano. 2009).

ژن *nec1*

مطالعات قبلی نشان داد که بیان *nec1* در باکتری غیر بیماری‌زای *S. lividans* باعث ایجاد نکروز محدود روی غده‌های سیب‌زمینی می‌شود (Bukhalid and Loria. 1997). عامل نکروز در مایع رویی (supernatant) کشت‌های *S. lividans* بیان‌کننده *nec1* یافت شد و مانند تاکستومین با حلال‌های آلی قابل استخراج نبود. این داده‌ها نشان می‌دهد که ژن *nec1* ممکن است یک پروتئین نکروزژنیک و ترشحی را رمزگذاری کند. ژن *nec1* یک پروتئین ترشحی ۱۶ کیلو دالتونی کد می‌کند که فعالیت نکروزژن روی برش سیب‌زمینی دارد. مقدار کم G+C (۵۴ درصد) ژن نسبت به ژنوم سایر *Streptomyces* ها، همراه با وجود توالی‌های مشابه عناصر ترانسپوزون در دو طرف ژن، نشان می‌دهد که این ژن از یک منبع متفاوت به *Streptomyces* منتقل شده است. هرچند تا به امروز هیچ همولوگ شناخته شده‌ای در پایگاه داده‌های DNA یا پروتئین شناسایی نشده است. این ژن در چندین گونه ایجادکننده جرب حفظ شده است و در (Pathogenicity Island) PAISt در *S. turgidiscabies* و در منطقه کلنیزاسیون در *S. scabiei*، *S. acidiscabies*، *S. europaeiscabiei* و *S. stelliscabiei* واقع شده است (شکل ۵). با این حال، *nec1* یک عامل بیماری‌زایی مهم نیست، زیرا چندین سویه *Streptomyces* بیماری‌زا فاقد این ژن هستند. پروتئین Nec1 یک سیگنال ترشحی ان-ترمینال دارد و در فاز تصاعدی به درون محیط کشت ترشح می‌شود که نشان دهنده تعامل مستقیم با سلول میزبان است. (Loria et al. 2006). حذف *nec1* در *S. turgidiscabies* در سنجش‌های گیاهی با استفاده از گیاه آرابیدوبسیس، توتون و تربچه، باعث کاهش پرازایی آن شد و جهش در این ژن، توانایی باکتری در کلنیزه کردن ریشه‌های تربچه را به شدت کاهش داد. در حال حاضر، هدف خاص Nec1 و عملکرد آن ناشناخته است، اگرچه پیشنهاد شده Nec1 در مراحل اولیه آلودگی نقش دارد و ممکن است در سرکوب پاسخ‌های

دادن تقریباً تمام پروتئین های غشای داخلی ضروری است (Luirink et al. 2005) و به این ترتیب، ژن *ffh* کدکننده جزء پروتئینی SRP، و ژن *ftsY* کدکننده گیرنده SRP، ژن های ضروری در *E. coli* هستند (Seluanov and Bibi. 1997). با این حال، جالب است که *ftsY* را می توان از *S. coelicolor* حذف کرد. اگرچه این جهش بر تولید اسپور و آنتی بیوتیک باکتری تأثیر می گذارد ولی سویه زنده می ماند (Shen et al. 2008). این موضوع نشان دهنده تفاوت در عملکرد SRP در *Streptomyces* در مقایسه با سایر باکتری ها است (Chater et al. 2010).

سیستم ترشح Esx

نوع دوم از سیستم ترشح پروتئین، سیستم ترشحی ویژه باکتری های گرم مثبت Esx یا نوع VII است. در *Streptomyces*، بر اساس انگشت نگاری ژنومی، Esx که یک FtsK/ SpoIIIE-like ATPase مانند را کد می کند، در مجاورت یک یا چند ژن رمزکننده پروتئین های کوچک با موتیف اسید آمینه W-x-G محافظت شده یافت شده است (Pallen 2002). این سیستم برای اولین بار در *Mycobacterium tuberculosis* توصیف شد که برای ترشح دو پروتئین خارج سلولی کوچک، ESAT-6 و CFP10 مورد نیاز است (Stanley et al. 2003). یک سیستم مرتبط در *Staphylococcus aureus* پروتئین های مشابهی ترشح می کند (Burts et al. 2005). اگرچه در هر دوی این موجودات زنده مسیر Esx ارتباط نزدیکی با پرآزاری دارد، به احتمال زیاد انتقال فاکتورهای پرآزاری تنها عملکرد این سیستم انتقال نیست، زیرا در ژنوم *Streptomyces* غیر بیماری زا نیز رمزگذاری شده است. گونه های *S. griseus*، *S. avermitilis* و *S. coelicolor* دارای دو سیستم ظاهراً متمایز هستند (ATPases توسط SCO4508 و SCO5734 در *S. coelicolor* کدگذاری می شوند)، در حالی که بیمارگر گیاهی *Streptomyces scabies* فقط یک سیستم دارد (که با SSC58621 بیشتر مرتبط است). عملکرد هر یک از این سیستم ها در *Streptomyces* در حال حاضر ناشناخته است، اما نقش فیزیولوژیکی قابل توجهی با مقایسه با سیستم های مشابه در موجودات دیگر پیشنهاد می شود. لازم به ذکر است که علاوه بر ترشح پروتئین های کوچک با موتیف WxG، این سیستم حداقل در *Mycobacterium*، پروتئین های دیگری را نیز

زمینی قادر به بیماری زایی بودند. جدایه فاقد ژن *Nec1* اما دارای *tomA*، روی سیب زمینی و تربچه ایجاد بیماری کرد. جدایه فاقد *txtAB* اما دارای *nec1* و *tomA* قدرت بیماری زایی نداشت. همچنین یک جدایه غیربیماری زای دارای ژن *tomA* اما فاقد *nec1* و *txtAB* شناسایی شده است. همچنین جدایه ی غیربیماری زای دارای *nec1* و *tomA* اما فاقد *txtAB* شناسایی شده است (Wanner. 2006). این یافته ها نشان می دهد که برخلاف ژن های *txtAB*، ژن های *nec1* و *tomA* برای بیماری زایی ضروری نیستند. در سویه *S. scabies* 87.22 ژن های عمومی در جزایر بیماری زایی در دو ناحیه دور از یکدیگر در کروموزوم باکتری وجود دارند. به طور مثال، ژن های *nec1* و *txtAB* به اندازه 4900 kb از هم فاصله دارند. به طور جالبی، این جدایی فیزیکی همچنین بر قسمتی از عملکردها اثرگذار است. ژن های همراه با تولید توکسین در قسمت اول جزایر بیماری زایی خوشه بندی شده اند که "ناحیه تولید توکسین" نامیده می شوند و همه ژن های دخیل در بیوسنتز تاکستومین در این ناحیه قرار دارند. این ژن ها شامل *txtC*، *txtAB*، *txtR* و *nos* هستند. قطعه دوم جزایر بیماری زایی که "ناحیه کلنیزاسیون" نامیده می شود، به طور نسبی شامل ژن های بیشتری است. این ناحیه کروموزومی شامل ژن هایی مثل *nec1* و *tom* است که برای بیماری زایی ضروری نیستند، اما نقش مهمی را در پرآزاری ایفا می کنند. ژن *nec1* و *tomA* ممکن است از طریق سرکوب سیستم دفاعی گیاه در فرآیند آلودگی نقش داشته باشند (Lerat et al. 2009).

مسیر Sec

مسیر Sec، بر اساس مقایسه با بیشتر پروکاریوت های دیگر، مسیر اصلی است که از طریق آن پروتئین ها از غشای سیتوپلاسمی *Streptomyces* ترشح می شوند (Driessen and Nouwen. 2008). ژنوم *S. coelicolor* تمام اجزای Sec، از جمله پروتئین های ضروری SecY و SecE همراه با SecD و SecF کدگذاری شده توسط ژن های مجاور را کدگذاری می کند. در شرایط آزمایشگاه مشخص شد که پروتئین SecA از *Streptomyces lividans* برای ترشح a-amylase وابسته به Sec است (Blanco et al. 1998). در *E. coli* (SRP (Signal Recognition Particle) برای هدف قرار

سوبستراهای Tat شناخته شده یا پیش بینی شده در *S. coelicolor* شامل گروه متنوعی از آنزیم‌های هیدرولیتیک هستند. بنابراین، سیستم Tat به احتمال زیاد در جذب مواد مغذی از منابع دشوار نقش مهمی ایفا می‌کند و اجازه رشد را در زمانی که مواد مغذی محلول به آسانی مورد استفاده قرار نمی‌گیرند فراهم می‌کند. به عنوان مثال، برای جذب فسفات اهمیت دارند، زیرا چندین آنزیم فسفاتاز، از جمله فسفاتازهای قلیایی خانواده‌های PhoX و PhoD و همچنین فسفودی استرازها و فسفولپازها، وابسته به Tat ترشح می‌شوند (Widdick et al. 2006). علاوه بر این، حداقل یکی از سه زیلاناز مشخص شده *S. lividans* دارای سوبسترای Tat است (Faury et al. 2004) و بسیاری دیگر از آنزیم‌های دخیل در سوخت و ساز کربوهیدرات خارج سلولی، دارای سوبسترای Tat شناخته شده یا قابل انتظار هستند (Chater et al. 2010).

در بررسی آنزیم آگاراز (agarase) خارج سلولی *S. coelicolor* (آنزیمی که در بیشتر *Streptomyces*‌های شناخته‌شده دیگر وجود ندارد)، دارای یک سیگنال پپتید Tat متعارف است و در واقع از طریق مسیر Tat صادر می‌شود (Widdick et al. 2008). مدت‌ها قبل از کشف سیستم Tat از این سیگنال پپتیدی برای تولید پروتئین هترولوگ استفاده می‌شد (Isiegas et al. 1999). این نشان می‌دهد که مسیر Tat ظرفیت زیادی برای ترشح پروتئین دارد. خود آگاراز به صورت تجربی به عنوان یک آنزیم گزارشگر بسیار مؤثر برای تأیید سیگنال‌های پپتیدی Tat از باکتری‌ها، باکتری‌های باستانی و گیاهان استفاده شده است. همه این داده‌ها نشانگر این است که بسیاری از سوبستراهای جالب دیگر Tat هنوز کشف نشده‌اند (Chater et al. 2010; Li et al. 2019).

اسکبین (Scabin)

اسکبین یک آنزیم تک دامینی ترشحی ۲۲ کیلو دالتونی است که توسط *S. scabiei* 87-22 تولید می‌شود و یک عامل پرآزاری پیش-بینی شده در این موجود زنده است. اسکبین عضو خانواده توکسین mART (Mono-ADP-Ribosyltransferase) است. از جمله توکسین‌های این خانواده توکسین باکتری *Vibrio cholera* و توکسین ExoA گونه *Pseudomonas aeruginosa* است. توکسین mART انتقال ADP-ribose از نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید

ترشح می‌کند که فاقد هر گونه توالی سیگنالی مشخص هستند (Raghavan et al. 2008). این بدان معناست که ممکن است بسیاری از سوبستراهای این سیستم انتقال در انتظار کشف در *Streptomyces* هستند (Chater et al. 2010).

مسیر Tat (Twin-arginine translocase)

سومین سیستم انتقال پروتئین، مسیر Tat است که با مسیر Sec متفاوت است. زیرا پروتئین‌های از پیش تاخورده را در سراسر غشای سیتوپلاسمی منتقل می‌کند. در ابتدا فرض بر این بود که مسیر Tat عمدتاً پروتئین‌هایی را ترشح می‌کند که کوفاکتورهای فعال ردوکس در آن کمپلکس وجود دارد، که به طور ضروری این کوفاکتورها به پیش‌پروتئین در بخش سیتوپلاسمی وارد می‌شوند (Berks et al. 2000). با این حال، گونه‌های *Streptomyces* و برخی دیگر از پروکاریوت‌ها، از جمله باکتری‌های باستانی (Archaea)، به نظر می‌رسد که تعداد زیادی پروتئین بدون کوفاکتور را از این مسیر صادر می‌کنند (Widdick et al. 2006). واضح است که سیستم Tat سهم اصلی در فیزیولوژی *Streptomyces* دارد. زیرا جهش در ژن‌های Tat، *S. coelicolor*، *S. lividans* و *S. scabies* منجر به فنوتیپ‌های چندشکلی (Pleiotropic) می‌شود (Widdick et al. 2006). جهش‌های ایجاد شده در باکتری‌های *S. lividans* و *S. coelicolor* باعث شد این باکتری‌ها در کشت مایع بسیار پراکنده رشد کنند و در محیط جامد حاوی ساکارز قادر به ایجاد اسپور نباشند. جهش *tatC* در سویه *S. coelicolor* نشان داد که دیواره سلولی شکننده و مستعد پاره شدن است که نشان دهنده نقص احتمالی دیواره سلولی است. یک جهش مشابه *tatC* در *S. scabies* نشان داد که سویه در تولید ملانین و اسپورزایی دچار نقص شده است (Widdick et al. 2006).

پس از انتقال از طریق سیستم Tat، ظاهراً MelC1 از تیروزیناز جدا می‌شود، زیرا در آنزیم بالغ یافت نمی‌شود. تفکیک MelC1 به حضور مس در محیط بستگی دارد و این احتمال وجود دارد که MelC1 همچنین به وارد کردن مس به محل فعال تیروزیناز کمک می‌کند (Tsai et al. 1998).

گیاهی شناسایی شده که بیشترین فعالیت در حضور سوبرین بوده است. دو ژن کدکننده سوبریناز، *estA* و *sub1* در ژنوم *S. scabiei* مشاهده شده است که *estA* در حضور پلیمرهای مختلف گیاه بیان شده، ولی بیان *sub1* فقط در حضور سوبرین یا کوتین بوده است. قابل ذکر است، ژن *sub1* به دلیل وجود آن در گونه های مختلف بیماریزا و عدم وجود آن در گونه های غیر بیماریزا، scab_78931 نیز گفته می شود. اگرچه پیش بینی شده که ژن *sub1* کوتیناز را تولید می کند، اما امکان دارد قادر به تولید آنزیم های تجزیه کننده سوبرین باشد که به این ترتیب نفوذ به پریدرم غده توسط بیمارگر در هنگام آلودگی تسهیل می شود. هرچند این امر هنوز مشخص نیست (Li et al. 2019).

نتیجه گیری کلی

گونه های موجود در جنس *Streptomyces* عوامل بیمارگر گیاهی غیرعادی هستند که بیماریزایی در آن ها یک صفت نادر محسوب می شود. این باکتری ها، بیمارگرهای گیاهی توانمندی هستند که می توانند اندام های زیرزمینی گیاه را آلوده کنند. پژوهش های انجام شده در مورد ژنتیک مولکولی این جنس بینش های مهمی را در مورد روش های بیماریزایی این بیمارگر بسیار موفق آشکار کرده است. شناسایی انواعی از فیتوتوکسین ها، فیتوهورمون ها، پروتئین های ترشحی و مسیرهای ذکر شده همگی نشان دهنده توانمندی این باکتری ها است. نتایج حاصل از این پژوهش ها بیانگر تغییرپذیری بالای گونه های این جنس باکتریایی است. بنابراین درک کامل سازوکارهای مولکولی بیماریزایی این جنس، کلید توسعه راهکارهای مدیریتی بهتر برای بیماری جرب معمولی و سایر بیماری های ناشی از گونه های این جنس است.

منابع

Alfano JR. 2009. Roadmap for future research on plant pathogen effectors. *Molecular Plant Pathology* 10: 805–813.

Baltz RH. 2011. Function of MbtH homologs in nonribosomal peptide biosynthesis and applications in

(Nicotinamide Adenine Dinucleotide) را به یک مولکول هدف میزبان کاتالیز می کند که باعث غیرفعال شدن عملکرد آن می شود. علاوه بر این، بیشتر آنزیم های mART فعالیت NAD^+ (GH) glycohydrolase را نشان می دهند. اسکبین ۴۰ درصد شباهت اسید آمینه ای با خانواده پیرسین از توکسین های mART که باز گوانین را در DNA هدف قرار می دهند، نشان داده است و منجر به مرگ برنامه ریزی شده ی سلول می شود. خالص سازی و خصوصیات آنزیم اسکبین تأیید کرد که این آنزیم فعالیت GH و ADP-ribosyltransferase را نشان داده و لایه های DNA حاوی گوانین را هدف قرار می دهد. جالب توجه است که اسکبین فعالیت ضعیفی در برابر DNA ژنومی *S. scabiei* و *P. aeruginosa* نشان داد، در حالی که فعالیت بیشتری را در برابر DNA ژنومی سیب-زمینی ارائه داد. در حال حاضر، نقش این پروتئین در پرازاری *S. scabiei* در دست بررسی است (Li et al. 2019).

آنزیم های تجزیه کننده

آنزیم های ترشح شده مانند سلولز، پکتات لیاز، لیپازها و استرازاها تخریب کننده پلیمر گیاهی فاکتورهای پرازاری در چندین باکتری بیماریزا هستند. توالی ژنوم *Streptomyces* های بیماریزا و غیر-بیماریزا حضور چندین ژن که کدگذاری آنزیم های تخریب کننده پلیمر گیاهی پیش بینی شده و منحصر به گونه های بیماریزا هستند را نشان می دهد. چنین آنزیم هایی ممکن است در پرازاری این موجودات داشته باشند. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد سوبرین تولید آنزیم های سلولاییتیک خارج سلولی را توسط *S. scabiei* تحریک می کند و این به شروع تولید تاکستومین و بیماریزایی در این باکتری کمک می کند. علاوه بر این، فعالیت خارج سلولی استراز در کشت های *S. scabiei* حاوی پلیمرهای

secondary metabolite discovery. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 38(11):1747–1760.

Barry SM, Kers JA, Johnson EG, Song L, Aston PR, Patel B, Krasnoff SB, Crane BR, Gibson DM, Loria R Challis GL. 2012. Cytochrome P450-catalyzed L-tryptophan nitration in thaxtomin phytotoxin biosynthesis. *Nature Chemical Biology* 8(10):814-6.

- Bendtsen JD, Nielsen H, Widdick D, Palmer T, Brunak S. 2005.** Prediction of twin-arginine signal peptides. *BMC Bioinformatics* 6(1):1-9.
- Berger J, Jampolsky LM, Goldberg MW. 1949.** Borrelidin A new antibiotic with antiborrelia activity and penicillin enhancement properties. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 22(3):476-8.
- Berks BC, Sargent F, Palmer T. 2000.** The Tat protein export pathway. *Molecular Microbiology* 35(2): 260-274.
- Berks BC. 1996.** A common export pathway for proteins binding complex redox cofactors. *Molecular Microbiology* 22(3): 393-404.
- Bignell DR, Cheng Z, Bown L. 2018.** The coronafacoyl phytotoxins: structure, biosynthesis, regulation and biological activities. *Antonie Van Leeuwenhoek* 111(5): 649-66.
- Bignell DR, Francis IM, Fyans JK, Loria R. 2014b.** Thaxtomin A production and virulence are controlled by several *bld* gene global regulators in *Streptomyces scabies*. *Molecular Plant-Microbe Interactions* 27(8): 875-85.
- Bignell DR, Fyans JK, Cheng Z. 2014a.** Phytotoxins produced by plant pathogenic *S. streptomyces* species. *Journal of Applied Microbiology* 116(2): 223-35.
- Bignell DR, Seipke RF, Huguet-Tapia JC, Chambers AH, Parry RJ, Loria R. 2010.** *Streptomyces scabies* 87-22 contains a coronafacic acid-like biosynthetic cluster that contributes to plant-microbe interactions. *Molecular Plant-Microbe Interactions* 23(2): 161-75.
- Blanco J, Driessen AJ, Coque JJ, Martin JF. 1998.** Biochemical characterization of the SecA protein of *Streptomyces lividans*: Interaction with nucleotides, binding to membrane vesicles and in vitro translocation of proAmy protein *European Journal of Biochemistry* 257(2): 472-8.
- Bouchek-Mechiche K, Gardan L, Normand P, Jouan B. 2000.** DNA relatedness among strains of *Streptomyces* pathogenic to potato in France: description of three new species, *S. europaeiscabiei* sp. nov. and *S. stelliscabiei* sp. nov. associated with common scab, and *S. reticuliscabiei* sp. nov. associated with netted scab. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 50(1): 91-9.
- Bukhalid RA, Loria R. 1997.** Cloning and expression of a gene from *Streptomyces scabies* encoding a putative pathogenicity factor. *Journal of Bacteriology* 179(24): 7776-83.
- Burts ML, Williams WA, DeBord K, Missiakas DM. 2005.** EsxA and EsxB are secreted by an ESAT-6-like system that is required for the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102(4): 1169-74.
- Cao Z, Khodakaramian G, Arakawa K, Kinashi H. 2012.** Isolation of borrelidin as a phytotoxic compound from a potato pathogenic *Streptomyces* strain. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 76(2): 353-7.
- Castillo-Lizardo MG, Aragón IM, Carvajal V, Matas IM, Pérez-Bueno ML, Gallegos MT, Barón M, Ramos C. 2015.** Contribution of the non-effector members of the HrpL regulon, *iaaL* and *matE*, to the virulence of *Pseudomonas syringae* pv. *tomato* DC3000 in tomato plants. *BMC Microbiology* 15(1): 1-4.
- Chater KF, Biró S, Lee KJ, Palmer T, Schrepf H. 2010.** The complex extracellular biology of *Streptomyces*. *Federation of European Microbiological Societies reviews* 34(2): 171-98.
- Chen LY, Leu WM, Wang KT, Lee YH. 1992.** Copper transfer and activation of the *Streptomyces* apotyrosinase are mediated through a complex formation between apotyrosinase and its trans-activator MelC1. *Journal of Biological Chemistry* 267(28): 20100-7.
- Cheng Z, Bown L, Piercey B, Bignell DRD. 2019.** Positive and Negative Regulation of the Virulence Associated Coronafacoyl Phytotoxin in the Potato Common Scab Pathogen *Streptomyces scabies*. *Molecular Plant-Microbe Interactions* 32(10): 1348-1359.
- Cheng Z, Bown L, Tahlan K, Bignell DR. 2015.** Regulation of coronafacoyl phytotoxin production by the PAS-LuxR family regulator CfaR in the common scab pathogen *Streptomyces scabies*. *PLoS One* 10(3): e0122450.
- Cristóbal S, de Gier JW, Nielsen H, von Heijne G. 1999.** Competition between Sec- and TAT-dependent protein translocation in *Escherichia coli*. *The EMBO Journal* 18(11): 2982-90.
- Driessen AJ, Nouwen N. 2008.** Protein translocation across the bacterial cytoplasmic membrane. *Annual Review of Biochemistry* 77: 643-67.
- Eguchi T, Yamamoto K, Mizoue K, Kakinuma K. 2004.** Structure revision of FD-891, a 16-membered macrolide antibiotic. *The Journal of Antibiotics* 57(2): 156-7.
- Eini O, Khodakaramian G, Rahimian H. 2003.** Phenotypic features and host range of the strains of *Streptomyces* inducing potato scab in Iran 85-101. (In Farsi with English abstract).
- Faucher E, Otrysko BÉP, Hodge NC, Stall RE. 1993.** Characterization of streptomycetes causing russet scab in Québec. *Plant Disease*. 77:1217-1220.
- Faucher E, Paradis E, Goyer C, Hodge NC, Hogue R, Stall RE, Beaulieu C. 1995.** Characterization of *streptomycetes* causing deep-pitted scab of potato in

- Quebec, Canada. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 45(2): 222-5.
- Fauray D, Saidane S, Li H, Morosoli R. 2004.** Secretion of active xylanase C from *Streptomyces lividans* is exclusively mediated by the Tat protein export system. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics 1699(1-2): 155-62.
- Goethals K, Vereecke D, Jaziri M, Van Montagu M, Holsters M. 2001.** Leafy gall formation by *Rhodococcus fascians*. Annual Review of Phytopathology 39: 27-52.
- Guan D, Grau BL, Clark CA, Taylor CM, Loria R, Pettis GS. 2012.** Evidence that thaxtomin C is a pathogenicity determinant of *Streptomyces ipomoeae*, the causative agent of *Streptomyces* soil rot disease of sweet potato. Molecular Plant-Microbe Interactions 25(3): 393-401.
- Hsu T, Hingley-Wilson SM, Chen B, Chen M, Dai AZ, Morin PM, Marks CB, Padiyar J, Goulding C, Gingery M, Eisenberg D. 2003.** The primary mechanism of attenuation of bacillus Calmette-Guerin is a loss of secreted lytic function required for invasion of lung interstitial tissue. Proceedings of the National Academy of Sciences 100(21): 12420-5.
- Hsu S. 2010.** IAA production by *Streptomyces scabies* and its role in plant microbe interaction. Cornell University, New York, USA 1-66.
- Huguet-Tapia JC, Lefebvre T, Badger JH, Guan D, Pettis GS, Stanhope MJ, Loria R. 2016.** Genome content and phylogenomics reveal both ancestral and lateral evolutionary pathways in plant-pathogenic *Streptomyces* species. Applied and Environmental Microbiology 82(7): 2146-55.
- Isiegas C, Parro V, Mellado RP. 1999.** *Streptomyces lividans* as a host for the production and secretion of *Escherichia coli* TEM β -lactamase. Letters in Applied Microbiology 28(4): 321-6.
- Johnson EG, Krasnoff SB, Bignell DR, Chung WC, Tao T, Parry RJ, Loria R, Gibson DM. 2009.** 4-Nitrotryptophan is a substrate for the non-ribosomal peptide synthetase TxtB in the thaxtomin A biosynthetic pathway. Molecular Microbiology 73(3): 409-18.
- Kendall K, Cullum J. 1984.** Cloning and expression of an extracellular-agarase gene from *Streptomyces coelicolor* A3 (2) in *Streptomyces lividans* 66. Gene 29(3): 315-21.
- Kers JA, Cameron KD, Joshi MV, Bukhalid RA, Morello JE, Wach MJ, Gibson DM, Loria R. 2005.** A large, mobile pathogenicity island confers plant pathogenicity on *Streptomyces* species. Molecular Microbiology 55(4): 1025-33.
- Kers JA, Wach MJ, Krasnoff SB, Widom J, Cameron KD, Bukhalid RA, Gibson DM, Crane BR, Loria R. 2004.** Nitration of a peptide phytotoxin by bacterial nitric oxide synthase. Nature 429(6987): 79-82.
- Kinashi H, Someno K, Sakaguchi K. 1984.** Isolation and characterization of concanamycins A, B and C. The Journal of antibiotics 37(11): 1333-43.
- King RR, Lawrence CH, Clark MC, Calhoun LA. 1989.** Isolation and characterization of phytotoxins associated with *Streptomyces scabies*. Journal of the Chemical Society 13:849-850.
- Lerat S, Simao-Beaunoir AM, Beaulieu C. 2009.** Genetic and physiological determinants of *Streptomyces scabies* pathogenicity. Molecular Plant Pathology 10(5): 579-85.
- Li Y, Liu J, Díaz-Cruz G, Cheng Z, Bignell DRD. 2019.** Virulence mechanisms of plant pathogenic *Streptomyces* species: an updated review. Microbiology 165(10): 1025-1040.
- Loria R, Bignell DR, Moll S, Huguet-Tapia JC, Joshi MV, Johnson EG, Seipke RF, Gibson DM. 2008.** Thaxtomin biosynthesis: the path to plant pathogenicity in the genus *Streptomyces*. Antonie Van Leeuwenhoek 94(1): 3-10.
- Loria R, Bukhalid RA, Creath RA, Leiner RH, Olivier M. 1996.** Differential production of thaxtomins by pathogenic *Streptomyces* species *in vitro*. Phytopathology 85:537-541.
- Loria R, Kers J, Joshi M. 2006.** Evolution of plant pathogenicity in *Streptomyces*. Annual Review of Phytopathology 44: 469-87.
- Luirink J, Heijne GV, Houben E, Gier JW. 2005.** Biogenesis of inner membrane proteins in *Escherichia coli*. Annual Review of Microbiology 59: 329-55.
- Ma KW, Ma W. 2016.** Phytohormone pathways as targets of pathogens to facilitate infection. Plant Molecular Biology 91(6): 713-25.
- Martin-Hernandez AM, Dufresne M, Hugouvieux V, Melton R, Osbourn A. 2000.** Effects of targeted replacement of the tomatinase gene on the interaction of *Septoria lycopersici* with tomato plants. Molecular Plant-Microbe Interactions 13(12): 1301-11.
- Natsume M, Komiya M, Koyanagi F, Tashiro N, Kawaide H, Abe H. 2005.** Phytotoxin produced by *Streptomyces* sp. causing potato russet scab in Japan. Journal of General Plant Pathology 71(5): 364-9.
- Natsume M, Yamada A, Tashiro N, Abe H. 1998.** Differential production of the phytotoxins thaxtomin A and concanamycins A and B by potato common scab-causing *Streptomyces* spp. Japanese Journal of Phytopathology 64(3): 202-4.
- Palacín A, de la Fuente R, Valle I, Rivas LA, Mellado RP. 2003.** *Streptomyces lividans* contains a minimal functional signal recognition particle that is involved in protein secretion. Microbiology 149(9): 2435-42.

- Pallen MJ. 2002.** The ESAT-6/WXG100 superfamily—and a new Gram-positive secretion system. *Trends in microbiology* 10(5): 209-12.
- Raghavan S, Manzanillo P, Chan K, Dovey C, Cox JS. 2008.** Secreted transcription factor controls *Mycobacterium tuberculosis* virulence. *Nature* 454(7205): 717-21.
- Reimer JM, Haque AS, Tarry MJ, Schmeing TM. 2018.** Piecing together nonribosomal peptide synthesis. *Current opinion in structural Biology* 49: 104-13.
- Schaerlaekens K, Schierová M, Lammertyn E, Geukens N, Anné J, Van Mellaert L. 2001.** Twin-arginine translocation pathway in *Streptomyces lividans*. *Journal of Bacteriology* 183(23): 6727-32.
- Seipke RF, Loria R. 2008.** *Streptomyces scabies* 87-22 possesses a functional tomatinase. *Journal of Bacteriology* 190(23): 7684-92.
- Seki-Asano MI, Okazaki T, Yamagishi M, Sakai N, Hanada K, Mizoue K. 1994.** Isolation and characterization of new 18-membered macrolides FD-891 and FD-892. *The Journal of Antibiotics* 25;47(11): 1226-33.
- Seluanov A, Bibi E. 1997.** FtsY, the prokaryotic signal recognition particle receptor homologue, is essential for biogenesis of membrane proteins. *Journal of Biological Chemistry* 272(4): 2053-5.
- Sheibani P, Khakvar R, Shirzad A. 2015.** Identification of some biocontrol agents on potato soft rot bacterium. *Genetic Engineering and Biosafety Journal*, 4(1): 79-91. (In Farsi with English abstract).
- Shen XL, Dong HJ, Hou XP, Guan WJ, Li YQ. 2008.** FtsY affects sporulation and antibiotic production by whiH in *Streptomyces coelicolor*. *Current Microbiology* 56(1): 61-5.
- Stanley SA, Raghavan S, Hwang WW, Cox JS. 2003.** Acute infection and macrophage subversion by *Mycobacterium tuberculosis* require a specialized secretion system. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100(22): 13001-6.
- Tomita H, Katsuyama Y, Minami H, Ohnishi Y. 2017.** Identification and characterization of a bacterial cytochrome P450 monooxygenase catalyzing the 3-nitration of tyrosine in rifomycin biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry* 292(38): 15859-69.
- Tsai TY, Lee YH. 1998.** Roles of Copper Ligands in the Activation and Secretion of *Streptomyces* Tyrosinase. *Journal of Biological Chemistry* 273(30): 19243-50.
- Wang L, Wang M, Fu Y, Huang P, Kong D, Niu G. 2020.** Engineered biosynthesis of thaxtomin phytotoxins. *Critical reviews in Biotechnology* 16;40(8): 1163-71.
- Wanner LA. 2006.** A survey of genetic variation in *Streptomyces* isolates causing potato common scab in the United States. *Phytopathology* 96(12): 1363-71.
- Wellington EM, Stackebrandt E, Sanders D, Wolstrup J, Jorgensen NO. 1992.** Taxonomic status of *Kitasatosporia*, and proposed unification with *Streptomyces* on the basis of phenotypic and 16S rRNA analysis and emendation of *Streptomyces* Waksman and Henrici 1943, 339AL. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 42(1): 156-60.
- Widdick DA, Dilks K, Chandra G, Bottrill A, Naldrett M, Pohlschröder M, Palmer T. 2006.** The twin-arginine translocation pathway is a major route of protein export in *Streptomyces coelicolor*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103(47): 17927-32.
- Xin XF, He SY. 2013.** *Pseudomonas syringae* pv. *tomato* DC3000: a model pathogen for probing disease susceptibility and hormone signaling in plants. *Annual review of Phytopathology* 51: 473-98.
- Yoshida M, Kobayashi K. 1991.** Taxonomic characterization of the *actinomycete* causing root tumor of melon. *Annals of the Phytopathological Society of Japan* 57: 540-48.