

## FluG-BrlA 途径参与构巢曲霉无性发育机制的研究进展

鲍龙飞 秦玉琪\* 曲音波

(山东大学 微生物技术国家重点实验室 山东 济南 250100)

**摘要:** 构巢曲霉是丝状真菌的模式生物, 已对其无性发育机制进行了比较充分的研究。本文以 FluG-BrlA 途径参与构巢曲霉无性发育机制的研究为切入点, 综述了构巢曲霉无性发育中心调控路径中各主要成员如 *brlA*、*abaA*、*wetA*, 中心调控路径修饰基因如 *stuA*、*medA* 及中心调控路径激活因子 *fluG*、*flbA-E* 的研究进展, 绘制出构巢曲霉无性发育相关基因遗传位置模式图。研究将为其它丝状真菌无性发育机制的研究提供参考。

**关键词:** 构巢曲霉, 无性发育, *brlA*, 中心调控路径, 激活因子

## Advances in studies of FluG-BrlA pathway involved in asexual developmental mechanisms of *Aspergillus nidulans*

BAO Long-Fei QIN Yu-Qi\* QU Yin-Bo

(State Key Laboratory of Microbial Technology, Shandong University, Jinan, Shandong 250100, China)

**Abstract:** *Aspergillus nidulans* is a filamentous fungus used as a model system for asexual developmental mechanisms study. Taking research of the FluG-BrlA pathway involved in *Aspergillus nidulans* asexual developmental as the starting point, we summarized current understanding of the asexual developmental including the central regulatory pathway genes (*brlA*, *abaA* and *wetA*), the central regulatory pathway modifiers (*stuA* and *medA*) and the central regulatory pathway activators (*fluG*, *flbA-E*), as well as the genetic model for related genes of *Aspergillus nidulans* conidiation. This review can be used as references for researching asexual developmental mechanisms of other filamentous fungi.

**Keywords:** *Aspergillus nidulans*, Asexual developmental, *brlA*, Central regulatory pathway, Activators

丝状真菌与人类的生产、生活和医药卫生等方面密切相关, 如青霉素生产工业菌株产黄青霉 (*Penicillium chrysogenum*)、柠檬酸生产菌种黑曲霉 (*Aspergillus niger*)、纤维素酶工业菌株瑞氏木霉 (*Trichoderma reesei*) 和斜卧青霉 (*Penicillium decumbens*)、致病烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*)

等, 分生孢子的形成是以上丝状真菌无性繁殖的主要方式。在发酵工业中, 作为种子培养的第一步, 工业真菌分生孢子的形成能力对于降低生产成本, 控制污染以及菌株保藏具有重要意义。在医学领域中, 无性孢子是致病真菌散播的重要手段。阐明分生孢子形成的调控网络, 探索分生孢子形成调控途

基金项目: 国家 973 计划项目(No. 2011CB707403); 山东省自然科学基金面上项目(No. ZR2010CM003)

\*通讯作者: Tel: 86-531-88361379; 信箱: qinyuqi@sdu.edu.cn

收稿日期: 2013-03-15; 接受日期: 2013-05-09; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2013-10-25

径中关键调控蛋白的功能,在丝状真菌的遗传研究具有重要的理论和实践意义。

构巢曲霉作为丝状真菌的模式生物,经过几十年的探索,已对其遗传、分子和生化特征做了详细的研究。其无性繁殖生活史(分生孢子的形成)可以划分为两个不同的阶段:(1) 细胞生长阶段:在此阶段获得对外界环境诱导信号和内源刺激信号做出反应的能力,分生孢子出芽产生菌丝,进而通过顶端生长成为成熟菌丝;(2) 孢子形成阶段:由特化气生菌丝的厚壁细胞(足细胞)向外延伸形成高约 100  $\mu\text{m}$  的分生孢子梗,其后顶端膨大形成约直径为 10  $\mu\text{m}$  的分生孢子囊,囊内含有大约 60 个细胞核。由于无隔膜分离,实际上足细胞、分生孢子梗和分生孢子囊形成统一的单元。然后以分生孢子梗为平台,进行多极性出芽生长,产生约 60 个单核的梗基。依次从每个梗基末端分裂两次形成一层约 120 个单核的小梗,称为瓶梗。每个瓶梗可向上形成一串分生孢子链,每条链约含 100 个分生孢子<sup>[1-2]</sup>。对丝状真菌模式菌株构巢曲霉无性发育机制进行探讨和分析,将为研究其它丝状真菌的无性发育机制提供参考。

## 1 BrlA、AbaA 和 WetA 构成构巢曲霉分生孢子形成的中心调控路径

分生孢子的形成作为丝状真菌无性繁殖的主要方式,受到多种调控基因的精确调控。以丝状真菌模式菌株构巢曲霉(*Aspergillus nidulans*)为研究对象的研究发现,3 个转录调控蛋白 BrlA、AbaA 和 WetA 是构巢曲霉孢子形成的中心调控途径

(Central regulatory pathway, CRP)中主要的转录调控蛋白,具有顺序激活分生孢子头发育和控制无性发育特有基因表达的作用<sup>[2-4]</sup>。这 3 个基因中的任何一个发生突变都会阻止多种发育调控基因 mRNAs 的表达,将无性发育阻止在特定的形态阶段<sup>[3]</sup>(图 1)。

### 1.1 *brlA* 基因编码孢子发生中心调控路径的主要转录调控因子

*brlA* 基因位点结构复杂,包含两个重叠的转录单元,*brlA $\alpha$*  和 *brlA $\beta$* ,均为孢子发生所必需,差异在于后者的 N 端额外包含 23 个氨基酸<sup>[5]</sup>。实验表明 *brlA $\beta$*  在激活 *brlA $\alpha$*  中起到了关键作用<sup>[6]</sup>。此外,在 *brlA $\beta$*  编码序列的上游包含一个小的开放阅读框  $\mu\text{ORF}$ ,能够抑制 *brlA $\beta$*  mRNA 的翻译,避免构巢曲霉过早发育<sup>[7]</sup>。

*brlA* 位于中心调控途径的最上游,编码  $\text{C}_2\text{H}_2$  型转录调节因子,诱导包括 *abaA*、*wetA*、*rodA* 和 *yA* 等多个无性发育特异基因的表达<sup>[8]</sup>。在形态水平上,*brlA* 缺失菌株不能完成由分生孢子梗顶端膨胀向形成分生孢子囊的转变,反而无限制延长,达到野生型分生孢子梗的 20–30 倍,赋予菌落“*bristle*(松脆)”表型<sup>[9]</sup>。在分子水平上,在 *brlA* 突变株内检测不到 *abaA*、*wetA* 等发育调节基因转录产物的积累。强制激活 *brlA* 引起了 *abaA*、*wetA* 及其它发育特异基因的激活<sup>[1]</sup>。不管在液体还是固体培养条件下,过表达 *brlA* 基因能够阻遏营养生长进程、诱导发育基因的表达并产生分生孢子<sup>[3]</sup>。对这些发育调节基因的鉴定,发现它们含有一致的 BrlA 蛋白结合位

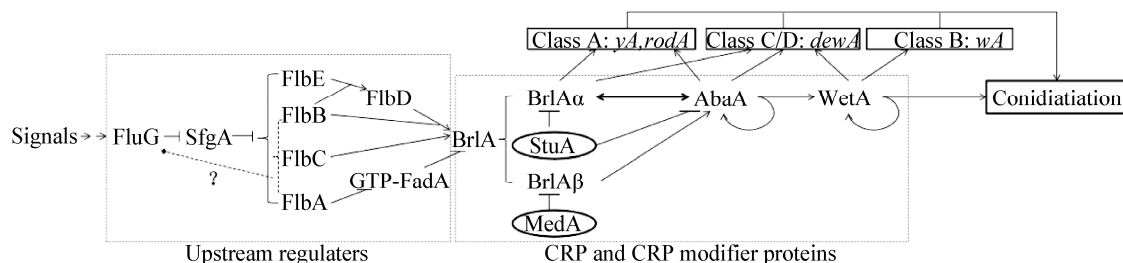


图 1 构巢曲霉中调节孢子形成的遗传模型

Figure 1 Genetic model for regulation of *Aspergillus nidulans* conidiation

点(BREs): (C/A)(G/A)AGGG(G/A)<sup>[10]</sup>, 显示它们受 BrlA 的直接调控。

迄今为止没有发现任何环境信号(如营养缺陷、渗透压或氧化应激)能够绕过 BrlA 的参与而引起无性发育; 即使在没有上游发育激活因子(Upstream developmental activators, UDAs)的参与下, BrlA 也能以逐级调节的方式控制一系列无性发育特异基因的表达<sup>[1-2]</sup>, 表明其作用具有不可替代性。

## 1.2 AbaA 通过与 BrlA 建立反馈回路自我增强中心调控路径

*abaA* 的编码产物作为中心调控路径的关键一员, 包含一个 ATTS (*A*baA, *T*EC1p, *T*EF-1 sequence) 结构域, 具有 DNA 结合蛋白的典型特征<sup>[11]</sup>。*abaA* 基因的突变使得分生孢子梗受损, 导致形成不育的异常分生孢子头, 呈现“串珠样”(abacus)<sup>[9,12]</sup>。*abaA* 的表达不仅是瓶梗形成和维持所必需的; 而且是诱导分生孢子产生和维持分生孢子产量所必需的<sup>[12-13]</sup>。

在 *brlA*、*wetA*、*yA*、*rodA* 及 *abaA* 基因启动子发现了 AbaA 反应基序(AREs): 5'-CATTCY-3', 其中 Y 指嘧啶<sup>[14]</sup>。在无性发育中期 *abaA* 接受 BrlA 的诱导, 顺序激活 *wetA* 等基因。诱导 *abaA* 表达, 在激活 *wetA* 的同时也激活了 *brlA* 在内的许多发育调节基因, 表明 *brlA* 和 *abaA* 之间存在正反馈调节; 值得注意的是, 虽然在 *abaA* 突变株中 *wetA* mRNA 在内的许多发育调节 mRNAs 没有正常积累, 但是 *brlA* 的表达量竟然同样得到增加, 表明 *abaA* 对 *brlA* 的表达具有负调控作用<sup>[15]</sup>。可能的解释是: 当 AbaA 低浓度存在时, 它作为 *brlA* 的转录抑制剂; 当 AbaA 高浓度存在时, 它作为 *brlA* 的转录激活剂<sup>[15]</sup>。可以理解为, 当 *brlA* 以本底水平表达时, 可以激活少量的 *abaA* 表达, 而低溶度的 AbaA 反馈抑制 *brlA*, 不至于在营养菌丝中异常激活无性发育。只有当 *brlA* 接受无性发育信号, 大量激活的 *brlA* 引起 *abaA* 的高表达, 后者又反馈激活 *brlA*, 放大无性发育信号, 引起正常的无性发育。

除此之外, Andrianopoulos 等发现 AbaA 能够

结合到自身的 AREs, 进行自我正调节; 同时高浓度的 AbaA 能够反馈激活 *brlA*, 形成正反馈回路。因此, 一旦 *brlA* 接受发育信号, 便可持续激活而不需要接受新的信号, 即发育调节路径能够进行自我增强<sup>[14-15]</sup>。

## 1.3 发育后期孢子成熟必需基因 *wetA*

*wetA* 位于中心调控途径的下游, 在孢子成熟过程中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。其突变株能产生正常的分生孢子头, 但产生的分生孢子壁不完整, 海藻糖合成能力丧失, 容易发生自溶且孢子色素合成能力丧失, 形成“*wet*-white (湿-白)”样菌落<sup>[13,17]</sup>。激活 *wetA* 能够引起菌丝的生长抑制并产生过多的分枝, 并导致无性发育后期特异基因转录产物如 WA, DewA 的积累, 而且这些基因 mRNAs 正常情况下只储存于成熟的孢子中, 表明 WetA 在指导孢子成熟过程中发挥了重要作用。另外, *wetA* 的激活并不导致 *brlA* 或 *abaA* 的积累, 显示 *wetA* 没有与 *brlA* 和 *abaA* 形成反馈回路。

*wetA6* 是构巢曲霉温度敏感型突变株, 在限制温度下呈现孢子自溶。当在限制温度下, 不管是自然进行无性发育还是人工诱导其进行无性发育(即经过信号传递, *abaA* 顺序激活 *wetA*), 均发现 *wetA* mRNA 不能正常积累。因此, 推测在分生孢子内部激活的 *wetA* 需要进一步的自我调节, 从而一旦分生孢子从瓶梗上分离下来, *wetA* 需要增强其自身的表达, 以满足分生孢子成熟的需要<sup>[3,16]</sup>。

## 1.4 受中心调控路径调节的基因

中心调控路径 BrlA、AbaA 和 WetA 不仅能够相互独立而又相互依赖的调节自身表达, 而且也通过调节大量特异基因的表达调节无性发育进程<sup>[3]</sup>。Mirabito 等<sup>[3]</sup>提出了一个调节模型描述此类基因的时空表达: 在发育早期, A 类基因是受 *brlA* 或 *abaA* 的激活, 不受 *wetA* 调控, 如 p-苯酚氧化酶(即漆酶)基因 *yA* 和疏水蛋白基因 *rodA*; 在发育后期, *wetA* 激活 B 类基因(不受 *brlA* 和 *abaA* 的直接控制), 该类基因编码的 mRNA 主要积累在成熟的分生孢子中, 如孢子色素合成相关的聚酮合成酶类基因 *wA*;

中心调控路径的 3 个基因共同激活 C 类和 D 类基因,预测这两类基因在瓶梗细胞中特异表达(图 1)。

### 1.5 对中心调控路径起修饰作用的发育调节基因 *stuA* 和 *medA*

StuA 和 MedA 具有调节 *brlA* 和 *abaA* 正确时空表达的作用,被称之为发育修饰因子<sup>[18]</sup>(图 1)。其中一个发生突变便可引起分生孢子头的空间错乱,但是即使两者均发生突变仍能够产生少量可育的分生孢子,并因此定义为寡孢(Oligosporogenous)突变株<sup>[8]</sup>。

*stuA* 突变株的分生孢子头发生了明显变化:分生孢子梗缩短、分生孢子囊减少、梗基和瓶梗缺失,形成“发育不良”(stunted)的表型<sup>[18-19]</sup>。相比于 *brlA* 突变株,在 *stuA* 突变株中,中心调控路径基因可以适时表达,但仅能通过分生孢子囊上直接出芽产生少量的分生孢子。*stuA* 的过表达则促进了假菌丝状类型的生长模式<sup>[1,18]</sup>,固体平板上孢子数量增多,且造成液体培养条件下产生浓密的孢子<sup>[19]</sup>。

*medA* 突变株瓶梗产生延迟,分生孢子数量下降,同时梗基分枝产生次级分生孢子梗,形成“水母状”(medusoid)表型<sup>[9,15]</sup>。MedA 对 *brlA* 的调节主要表现在时间控制上:在营养生长中 MedA 抑制 *brlAα* 和 *brlAβ* 的转录,但是在发育进程中它仅下调 *brlAβ*,在不同生长阶段通过调节二者的比例,对发育进程起到修饰作用。同时,MedA 也是 *abaA* 的激活因子<sup>[1,20]</sup>。

总而言之,丝状真菌中心调控路径 *brlA*、*abaA* 及 *wetA* 等关键基因在接受上游发育激活信号后正确时空表达,进而调节分生孢子头形态建成所需基因的特异性表达,最终引起分生孢子的形成,可见中心调控路径在分生孢子发生路径中起到了中心枢纽的作用。并且在孢子发生这一复杂的发育进程中,中心调控路径作为级联遗传控制的主干使该发育进程能够有条不紊的进行。

## 2 孢子发生中心调控路径的激活

由营养菌丝向无性发育的转变,需要一系列转

录因子的参与,其中对中心调控路径起正调控作用的转录因子称之为上游发育激活因子(UDAs),主要包括 *fluG* 及 *flbA-E*<sup>[21-23]</sup>。UDAs 是以非线性转录调节级联模式对 *brlA* 进行调节<sup>[24]</sup>,UDAs 的突变均可造成蓬松(无孢子型)的菌落形态及 *brlA* 的低水平表达<sup>[23]</sup>。

### 2.1 *fluG* 通过解除 *sfgA* 的抑制效应激活孢子发生途径

在 UDAs 中 *fluG* 位于转录调节的最上游,受光照的诱导表达<sup>[25]</sup>。FluG 能指导合成一种可分泌到胞外的未知发育诱导因子,即使以透析膜相隔,也能将相邻 *fluG* 突变株恢复到野生表型<sup>[25-26]</sup>。在构巢曲霉和米曲霉中,*fluG* 和 *flbA* 基因的缺失,均阻碍了 *brlA* 基因的表达,并直接导致菌株不产孢,菌落由绿变白,呈现蓬松样(fluffy)。

SfgA 是构巢曲霉孢子生成的抑制因子。*sfgA* 的突变株能够在液体培养条件下产孢。FluG 的主要作用是解除胞内 *sfgA* 的抑制效应而起始无性发育。并推测在营养生长过程中,胞内 FluG 的含量不足以解除 SfgA 的抑制效应,当 FluG 积累超过阈值时将解除 SfgA 的抑制作用,触发无性发育<sup>[22]</sup>。

Seo 等通过进一步实验确定 *sfgA* 在无性发育调节途径中的遗传位置,表明 *sfgA* 处于 *fluG* 下游,而在 *flbB*、*flbC*、*flbD* 及 *brlA* 的上游,但并不能确定 *sfgA* 与 *flbE* 之间准确的遗传位置<sup>[22]</sup>。值得注意的是,最近在研究光照对无性发育的影响时,发现 *fluG* 的表达同样受到 *flbA*、*flbB* 和 *flbC* 的反馈调控。缺失 *FlbA*,*fluG* 的表达下调,主要表现在基因的表达量下降,而且即使在光照条件下也不能诱导其表达。*FlbB* 和 *FlbC* 似乎涉及光照对 *fluG* 表达的正确调节<sup>[25]</sup>。

### 2.2 *FlbA* 通过调节 *FadA* 的 GTPase 活性促进无性发育

FadA (Fluffy autolytic dominant)是 G 蛋白异源三聚体的  $\alpha$  亚基,该信号途径具有促进菌丝营养生长的作用,抑制发育(包括有性和无性)及次级代谢产物的生成<sup>[27]</sup>。*fadA* 的突变是其内在 GTPase 活性

受到抑制,处于 GTP 持续结合状态,引起了营养体的持续增殖及抑制无性发育的现象<sup>[27]</sup>。FlbA 是 C 端具有 RGS (Regulator of G protein signaling) 结构域的调节蛋白,通过促进 FadA 内在 GTPase 活性起到抑制营养生长信号并促进无性发育的作用,为无性发育起始所需要<sup>[28-29]</sup>。

### 2.3 FlbB、FlbD 和 FlbE 对中心调控路径的调节

FlbB、FlbD 和 FlbE 也是激活无性发育所必需的关键因子<sup>[30]</sup>。FlbB 是一种 bZip 型转录因子,主要定位于营养菌丝顶端的 Spitzenkörper 和细胞核内。实验证明 FlbB 是通过与 FlbE 在功能上相互依赖、生理上相互作用,以依赖于肌动蛋白细胞骨架的方式定位于 Spitzenkörper<sup>[31-32]</sup>。先前的研究表明 Spitzenkörper 是一种涉及顶端延伸的真菌细胞器,而定位于该细胞器的 FlbB-FlbE 复合体(可能还包含其它 Flb 蛋白,如 FlbC 和 FlbD)能够终止顶端延伸并控制菌丝形态转变,因此预测它同时也是一种菌丝形态调节器,作为形态转变信号中心通过整合内外源信号起到协调不同形态转变机制功能发挥的作用<sup>[33]</sup>。在研究 FlbB 的胞内定位时也发现,当接受孢子发生诱导信号后 FlbB 由菌丝顶端细胞核向全部的细胞核扩散<sup>[33]</sup>。

FlbE 是丝状真菌特有蛋白,包含两个尚未鉴定的保守结构域。在激活无性发育过程中,FlbE 则可能主要是通过确保 FlbB 的正常定位及功能的正常发挥而发挥作用<sup>[31]</sup>。而且最近的实验成果也表明 FlbE 和 FlbB 位于同一遗传水平,二者相互作用共同激活 cMyb 型转录因子 FlbD,FlbB 与激活的 FlbD 以相互协作的方式共同激活 *brlA* 的转录<sup>[24]</sup>。除此之外,在无性发育过程中 FlbD 还具有对氮源饥饿信号作出反应的能力<sup>[34]</sup>。

### 2.4 FlbC 对中心调控路径的调节

除上述 FlbB/E→FlbD 级联路线之外,FlbC 构成另一条调节 *brlA* 表达的独立路线。FlbC 在 C 端包含两个高度保守性 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> 锌指结构,在 N 末端包含一个潜在保守性较低的转录激活域。单独过表达 N-或 C-不足以引起生长抑制,表明 FlbC 的功能行

使需要同时兼具结合域和激活域的功能<sup>[35]</sup>。

FlbC 蛋白位于菌丝和发育细胞的细胞核内,其表达量及核内定位与 FlbE 或 FlbB 的功能无关。对 *flbC* 的过表达实验表明 FlbC 抑制菌丝生长并对 *brlA*、*abaA* 和 *vosA* 起调节作用,但对 *wetA* 不起作用<sup>[35]</sup>。

总而言之,丝状真菌分生孢子的形成需要通过上游发育激活因子适时调控中心调控路径。在接受内外源激活信号后,FluG 解除抑制效应并通过并行的三条路径激活中心调控路径,进而完成无性发育。这种遗传控制可以使菌株根据环境变化而适时改变自身的发育状态,提高菌株的环境适应性及竞争力。

## 3 FluG-BrlA 途径的其它功能

FluG-BrlA 除参与无性繁殖的调控外,还参与调节细胞自溶。自溶是真菌在营养物质缺乏时出现一系列水解酶(包括几丁质酶、葡聚糖酶、蛋白酶等)的表达激活,进而导致细胞壁、细胞器等降解的现象<sup>[36]</sup>。ChiB 是构巢曲霉中与细胞自溶相关的几丁质酶<sup>[37-38]</sup>,ChiB 的缺失会导致非自溶表型<sup>[39]</sup>。在 *brlA* 的缺失菌株中 *chiB* 和  $\beta$ -1,3-内切葡聚糖酶 *engA* 的表达量下降,表明 *fluG-brlA* 信号途径与 *chiB* 及 *engA* 的表达具有正相关性<sup>[39-40]</sup>。而且,在 FluG 和 BrlA 的缺失株中均观察到了 PrtA (碱性丝氨酸蛋白酶)和 PepJ (中性金属蛋白酶)基因 mRNA 水平的下降以及胞外蛋白酶活力的降低<sup>[41]</sup>。

FluG-BrlA 途径同样参与调节丝状真菌次级代谢。在构巢曲霉中,*fluG* 缺失突变株除了不能形成分生孢子外,同样不能合成柄曲霉素<sup>[42]</sup>。在烟曲霉中 *brlA* 对烟曲霉文丙和烟曲霉毒素的次级代谢基因簇分别具有正调控作用和负调控作用<sup>[19,43]</sup>。在产黄青霉中,在 *brlA* 缺失突变株中 6 种次级代谢基因簇的表达发生了  $\geq 3$  倍程度的降低<sup>[19]</sup>。

FluG-BrlA 途径与丝状真菌初级代谢的关系。尽管分生孢子形成的调控研究一直是真菌发育研究领域的热点,但由于受研究对象的限制(以模式菌株构巢曲霉和致病菌烟曲霉为主),研究主要集

中于对菌株发育模式, 以及与次级代谢产物(毒素)合成之间的关系上。然而, 分生孢子的形成与初级代谢产物(如糖苷水解酶)合成之间关系的研究尚未开展。尤其值得注意的是, 许多经过诱变筛选得到的高产糖苷水解酶的菌株往往伴随分生孢子形成能力发生大幅下降, 其中包括著名的瑞氏木霉突变株 RutC30 和斜卧青霉突变株 JU-A10-T。本实验室的研究工作表明, 工业菌株斜卧青霉中 *brlA* 的缺失阻碍了斜卧青霉分生孢子的生成, 引起菌丝分枝增加和胞外纤维素酶活力上升, 包括 3 种主要的纤维素外切酶、2 种主要的纤维素内切酶, 以及  $\beta$  葡萄糖苷酶表达水平上调。另外, 已有证据表明在构巢曲霉的多个糖苷水解酶基因上游的启动子序列中具有 BrlA 调控蛋白的 DNA 结合位点 (C/A)(G/A)AGGG(G/A), 提示我们 BrlA 不仅可以正向调控孢子的形成, 而且可能在一定程度上调控糖苷水解酶基因的表达。同时, 实验室以 JU-A10-T 为背景, 通过过表达 *brlA*, 明显提高了其分生孢子量, 将有效改善优势菌株的短板, 降低工业生产成本<sup>[44]</sup>。

#### 4 展望

总而言之, 经过几十年的研究, 以模式菌株构巢曲霉为主要研究对象, 分生孢子形成的调控研究取得了很大进展。以 FluG-BrlA 途径为主干的调控网络也已比较清晰, 但仍有许多问题尚未解决。在接受内外源信号方面, 尽管已经明确气/液界面、碳氮源及光照等信号均对孢子形成起到关键作用, 但这些外源信号传递给 FluG-BrlA 途径的具体路径尚不可知; 在 FluG-BrlA 途径的信号传递方面, 尽管关键基因的遗传位置已相对明确, 但是这些关键基因的具体调控机制仍需要深入研究; 在分生孢子形成与初级代谢产物合成之间关系方面, 尽管已经对 FluG-BrlA 途径参与糖苷水解酶的表达调控等问题上进行了初步探索, 但该途径参与其它初级代谢产物的研究仍尚未开展。相信经过不断的努力, 不断完善存在的问题, 并将研究成果应用于菌种改善, 会进一步降低有害菌株的不利影响, 并充

分发挥有益菌株的优势特性, 将对人类的生产、生活和医药卫生等方面产生重要意义。

#### 参考文献

- [1] Adams TH, Wieser JK, Yu JH. Asexual sporulation in *Aspergillus nidulans*[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 1998, 62(1): 35-54.
- [2] Ettebest O, Garzia A, Espeso EA, et al. *Aspergillus nidulans* asexual development: making the most of cellular modules[J]. Trends in Microbiology, 2010, 18(12): 569-576.
- [3] Mirabito PM, Adams TH, Timberlake WE. Interactions of three sequentially expressed genes control temporal and spatial specificity in *Aspergillus* development[J]. Cell, 1989, 57(5): 859-868.
- [4] Park HS, Yu JH. Genetic control of asexual sporulation in filamentous fungi[J]. Current Opinion in Microbiology, 2012, 15(6): 669-677.
- [5] Prade R, Timberlake WE. The *Aspergillus nidulans brlA* regulatory locus encodes two functionally redundant polypeptides that are individually required for conidiophore development[J]. The EMBO Journal, 1993, 12: 2439-2447.
- [6] Barton L, Prade R. Inducible RNA Interference of *brlA* in *Aspergillus nidulans*[J]. Eukaryot Cell, 2008, 7(11): 2004-2007.
- [7] Han S, Navarro J, Greve RA, et al. Translational repression of *brlA* expression prevents premature development in *Aspergillus*[J]. The EMBO Journal, 1993, 12(6): 2449.
- [8] Adams TH, Boylan M, Timberlake WE. *brlA* is necessary and sufficient to direct conidiophore development in *Aspergillus nidulans*[J]. Cell, 1988, 54(3): 353.
- [9] Clutterbuck A. A mutational analysis of conidial development in *Aspergillus nidulans*[J]. Genetics, 1969, 63(2): 317.
- [10] Chang YC, Timberlake WE. Identification of *Aspergillus brlA* response elements (BREs) by genetic selection in yeast[J]. Genetics, 1993, 133(1): 29-38.
- [11] Andrianopoulos A, Timberlake WE. ATTS, a new and conserved DNA binding domain[J]. The Plant Cell, 1991, 3(8): 747.
- [12] Sewall TC, Mims CW, Timberlake WE. *abaA* controls phialide differentiation in *Aspergillus nidulans*[J]. The Plant Cell Online, 1990, 2(8): 731-739.
- [13] Tao L, Yu JH. AbaA and WetA govern distinct stages of *Aspergillus fumigatus* development[J]. Microbiology, 2011, 157(Pt2): 313-326.
- [14] Andrianopoulos A, Timberlake WE. The *Aspergillus nidulans abaA* gene encodes a transcriptional activator that acts as a genetic switch to control development[J]. Molecular and Cellular Biology, 1994, 14(4): 2503-2515.
- [15] Aguirre J. Spatial and temporal controls of the *Aspergillus brlA* developmental regulatory gene[J]. Molecular Microbiology, 1993, 8(2): 211.
- [16] Marshall M, Timberlake WE. *Aspergillus nidulans wetA* activates spore-specific gene expression[J]. Molecular and Cellular Biology, 1991, 11(1): 55-62.

- [17] Sewall T, Mims C, Timberlake WE. Conidium differentiation in *Aspergillus nidulans* wild-type and wet-white (*wetA*) mutant strains[J]. Developmental Biology, 1990, 138(2): 499.
- [18] Busby TM, Miller KY, Miller BL. Suppression and enhancement of the *Aspergillus nidulans* medusa mutation by altered dosage of the bristle and stunted genes[J]. Genetics, 1996, 143(1): 155-163.
- [19] Sigl C, Haas H, Specht T, et al. Among developmental regulators, StuA but not BrlA is essential for penicillin V production in *Penicillium chrysogenum*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(3): 972-982.
- [20] Gravelat FN, Ejzykowicz DE, Chiang LY, et al. *Aspergillus fumigatus* MedA governs adherence, host cell interactions and virulence[J]. Cellular Microbiology, 2010, 12(4): 473-488.
- [21] Adams TH, Hide W, Yager L, et al. Isolation of a gene required for programmed initiation of development by *Aspergillus nidulans*[J]. Molecular and Cellular Biology, 1992, 12(9): 3827-3833.
- [22] Seo JA, Guan Y, Yu JH. FluG-dependent asexual development in *Aspergillus nidulans* occurs via derepression[J]. Genetics, 2006, 172(3): 1535-1544.
- [23] Wieser J, Lee BN, Fondon JW, et al. Genetic requirements for initiating asexual development in *Aspergillus nidulans*[J]. Current Genetics, 1994, 27(1): 62-69.
- [24] Garzia A, Etchebeste O, Herrero-Garcia E, et al. The concerted action of bZip and cMyb transcription factors FlbB and FlbD induces *brlA* expression and asexual development in *Aspergillus nidulans*[J]. Molecular Microbiology, 2010, 75(5): 1314-1324.
- [25] Ruger-Herreros C, Rodriguez-Romero J, Fernandez-Barranco R, et al. Regulation of conidiation by light in *Aspergillus nidulans*[J]. Genetics, 2011, 188(4): 809-822.
- [26] Lee BN, Adams TH. The *Aspergillus nidulans* *fluG* gene is required for production of an extracellular developmental signal and is related to prokaryotic glutamine synthetase I[J]. Genes & Development, 1994, 8(6): 641-651.
- [27] Yu JH, Wieser J, Adams TH. The *Aspergillus* FlbA RGS domain protein antagonizes G protein signaling to block proliferation and allow development[J]. The EMBO Journal, 1996, 15(19): 5184.
- [28] Lee B, Adams TH. Overexpression of *flbA*, an early regulator of *Aspergillus* asexual sporulation, leads to activation of *brlA* and premature initiation of development[J]. Molecular Microbiology, 1994, 14(2): 323.
- [29] Yang Y, Li L, Li X, et al. *mrflbA*, encoding a putative FlbA, is involved in aerial hyphal development and secondary metabolite production in *Monascus ruber* M-7[J]. Fungal Biology, 2012, 116(2): 225-233.
- [30] Kwon NJ, Shin KS, Yu JH. Characterization of the developmental regulator FlbE in *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus nidulans*[J]. Fungal Genetics and Biology, 2010, 47(12): 981-993.
- [31] Garzia A, Etchebeste O, Herrero-Garcia E, et al. *Aspergillus nidulans* FlbE is an upstream developmental activator of conidiation functionally associated with the putative transcription factor FlbB[J]. Molecular Microbiology, 2009, 71(1): 172-184.
- [32] Harris SD, Read ND, Roberson RW, et al. Polarisome meets Spitzenkörper: microscopy, genetics, and genomics converge[J]. Eukaryot Cell, 2005, 4(2): 225-229.
- [33] Etchebeste O, Herrero-Garcia E, Araujo-Bazan L, et al. The bZIP-type transcription factor FlbB regulates distinct morphogenetic stages of colony formation in *Aspergillus nidulans*[J]. Molecular Microbiology, 2009, 73(5): 775-789.
- [34] Arratia-Quijada J, Sanchez O, Scazzocchio C, et al. FlbD, a Myb transcription factor of *Aspergillus nidulans*, is uniquely involved in both asexual and sexual differentiation[J]. Eukaryot Cell, 2012, 11(9): 1132-1142.
- [35] Kwon NJ, Garzia A, Espeso EA, et al. FlbC is a putative nuclear C2H2 transcription factor regulating development in *Aspergillus nidulans*[J]. Molecular Microbiology, 2010, 77(5): 1203-1219.
- [36] White S, McIntyre M, Berry DR, et al. The autolysis of industrial filamentous fungi[J]. Critical Reviews in Biotechnology, 2002, 22(1): 1-14.
- [37] Pusztahelyi T, Molnár Z, Emri T, et al. Comparative studies of differential expression of chitinolytic enzymes encoded by *chiA*, *chiB*, *chiC* and *nagA* genes in *Aspergillus nidulans*[J]. Folia Microbiologica, 2006, 51(6): 547-554.
- [38] Yamazaki H, Yamazaki D, Takaya N, et al. A chitinase gene, *chiB*, involved in the autolytic process of *Aspergillus nidulans*[J]. Current Genetics, 2007, 51(2): 89-98.
- [39] Pocsí I, Leiter E, Kwon NJ, et al. Asexual sporulation signalling regulates autolysis of *Aspergillus nidulans* via modulating the chitinase ChiB production[J]. Journal of Applied Microbiology, 2009, 107(2): 514-523.
- [40] Szilagyi M, Kwon NJ, Dorogi C, et al. The extracellular beta-1,3-endoglucanase EngA is involved in autolysis of *Aspergillus nidulans*[J]. Journal of Applied Microbiology, 2010, 109(5): 1498-1508.
- [41] Szilagyi M, Kwon NJ, Bakti F, et al. Extracellular proteinase formation in carbon starving *Aspergillus nidulans* cultures-physiological function and regulation[J]. Journal of Basic Microbiology, 2011, 51(6): 625-634.
- [42] Hicks JK, Yu JH, Keller NP, et al. *Aspergillus* sporulation and mycotoxin production both require inactivation of the FadA Gα protein-dependent signaling pathway[J]. The EMBO Journal, 1997, 16(16): 4916-4923.
- [43] Twumasi-Boateng K, Yu Y, Chen D, et al. Transcriptional profiling identifies a role for BrlA in the response to nitrogen depletion and for StuA in the regulation of secondary metabolite clusters in *Aspergillus fumigatus*[J]. Eukaryot Cell, 2009, 8(1): 104-115.
- [44] 秦玉琪, 鲍龙飞, 高美荣, 等. *brlA* 基因参与斜卧青霉孢子发生和胞外糖苷水解酶分泌的研究[C]. 第四届全国微生物基因组学学术研讨会论文集, 2012: 45.