

VeA 调控曲霉发育致病的研究进展

刘增然^{1*} 张光一¹ YU Jae-Hyuk²

(1. 河北经贸大学生物科学与工程学院 河北 石家庄 050061)

(2. College of Agricultural and Life Sciences, University of Wisconsin, Madison 53706, USA)

摘要: 全局性调控因子 VeA 仅在真菌中存在, 具有保守性。VeA 参与细胞的多过程调控, 包括发育分化、次生代谢、氧化胁迫应答、侵染宿主致毒致病等。文中总结曲霉 VeA 的相关调控功能和作用机理研究, 以利于防控真菌传播存活及致毒致病措施的设计, 促进抗真菌作物的育种, 减少作物被曲霉等真菌及毒素污染; 还提出进一步开展 *veA* 基因调控功能研究的方向和作为防控真菌污染靶位点的应用策略。

关键词: *veA* 基因, 发育分化, 氧化胁迫应答, 次生代谢

Regulatory role of VeA in *Aspergilli* development and pathogenesis—a review

LIU Zeng-Ran^{1*} ZHANG Guang-Yi¹ YU Jae-Hyuk²

(1. College of Bioscience and Bioengineering, Hebei University of Economics and Business, Shijiazhuang, Hebei 050061, China)

(2. College of Agricultural and Life Sciences, University of Wisconsin, Madison 53706, USA)

Abstract: The global regulator VeA has only been found in fungi and conserved in numerous fungal species. VeA is involved in the regulation of diverse cellular processes, including development and differentiation, secondary metabolism, oxidative stress response as well as pathogenesis in numerous fungal species. The review presented here summarized the information on the current understanding of VeA function and its mechanism of action in *Aspergilli*, with the aim of facilitating the construction of anti-infection crops and design of effective strategies for controlling fungal dissemination, survival, pathogenesis to decrease the *Aspergilli* contamination of agricultural commodities. Both the role of *veA* gene that needs to be further characterized for future research and the potential target that may be used for controlling mycotoxin contamination were also discussed.

Keywords: *veA* gene, Development and differentiation, Oxidative stress response, Secondary metabolism

Foundation item: General Program of National Natural Science Foundation of China (No. 31471707); Science and Technology Project of Hebei Province (No. 15225503D); Research Fund of Hebei University of Economics and Business (No. 2014KYZ05)

***Corresponding author:** Tel/Fax: 86-311-87655680; E-mail: liuzengran@163.com

Received: June 06, 2015; **Accepted:** August 27, 2015; **Published online** (www.cnki.net): September 09, 2015

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No. 31471707); 河北省科技计划项目(No. 15225503D); 河北经贸大学科研基金项目(No. 2014KYZ05)

***通讯作者:** Tel/Fax: 86-311-87655680; E-mail: liuzengran@163.com

收稿日期: 2015-06-06; **接受日期:** 2015-08-27; **优先数字出版日期**(www.cnki.net): 2015-09-09

曲霉是条件致病菌,其分生孢子通过空气扩散传播,适应多种新环境而定殖存活,引起大面积土壤污染,导致农业损失、环境破坏及食品安全隐患^[1]。食品作物,尤其是玉米、花生、棉籽等油料作物,其产量、质量与安全不断面临曲霉属致病菌的挑战。为了保护人和动物的安全,很多国家或国际组织制定了严格的食品及食品作物的黄曲霉毒素标准限值,建立了相关操作规范以控制曲霉感染及毒素污染。但目前实施的控制策略不能控制曲霉传播和存活^[2],抑制致病菌生长的化学品广谱性不高,传统的植物保护和籽粒安全储藏技术不能有效防控曲霉及毒素污染。

要有效防控食品作物的曲霉及毒素污染,需了解曲霉的发育、定殖、产毒致病、氧化胁迫应答机制,识别这些过程的关键调控因子,以减少曲霉孢子的空气传播、田间滞留、宿主定殖及产毒,减少作物籽粒储存中的真菌侵染。已经证明曲霉致病的主要调控蛋白包括 *LaeA*、*VeA* 和 *Ppo*,其相互调控与曲霉的发育分化、次生代谢紧密相关^[3]。*LaeA* 和 *Ppo* 的调控功能已经得到了较广泛的研究,发现 *LaeA* 是黄曲霉(*Aspergillus flavus*)、寄生曲霉

(*A. parasiticus*)、烟曲霉(*A. fumigatus*)引起作物籽粒腐烂的主要决定因素^[4]; *Ppo* 影响构巢曲霉(*A. nidulans*)、黄曲霉、烟曲霉^[5-6]的毒力; *VeA* 的调控涉及面广,作用机制未完全了解。

很多真菌的 *VeA* 类似物得到不同程度的研究,其亲缘关系见图 1。发现 *VeA* 是全局性调控因子,参与多个细胞过程的调控,不仅控制真菌的发育分化,调控其次生代谢、环境胁迫应答、侵染宿主致毒致病,还在平衡有性无性发育、协调形态发生与次生代谢中起中心作用。最近烟曲霉的转录组学研究显示 *VeA* 影响 100 多个基因表达^[7]。本文总结 *VeA* 调控功能和作用方式的研究进展,期望促进更有效的真菌及毒素污染干预措施的建立和抗真菌作物的育种。

1 *VeA* 的结构特征

最近研究证明 *VeA* 是 Velvet 核蛋白复合物的核心蛋白^[8],由 570 多个氨基酸组成。进化树分析(图 1)显示:18 种真菌的 *VeA* 蛋白被分为 2 个聚类,曲霉属和青霉属属于一个聚类,镰刀菌属和繖菌属属于另一个聚类。黄曲霉和寄生曲霉位于同一个结节,相似性最高;两菌与白曲霉、黑曲霉、赭

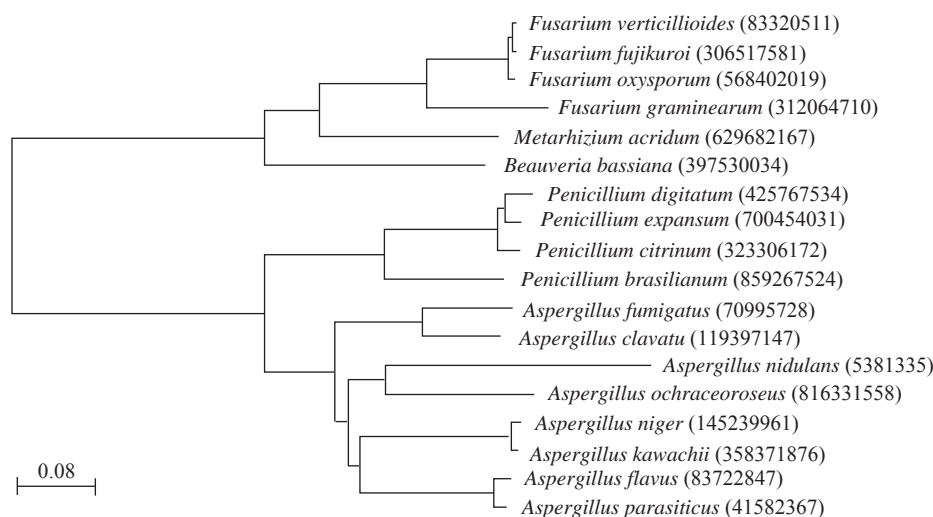


图 1 真菌 *VeA* 蛋白的进化树

Figure 1 Phylogenetic tree of *VeA* protein expressed in some fungi

注: 菌名后为基因的序列号; 标尺: 进化距离单位。

Note: The number in the parentheses behind the fungal name is the GI number of the *veA* gene; Bar: The scale of the branch lengths.

玫曲霉、构巢曲霉、烟曲霉的亲缘关系依次渐远。黄曲霉(GenBank 号为 ABC41691.1)、寄生曲霉(GenBank 号为 AAS07022.1)、烟曲霉(GenBank 号为 XP_752619.1)、构巢曲霉(GenBank 号为 AAD42946.1)、轮枝样镰刀菌(GenBank 号为 ABC02879.1)和尖孢镰刀菌(GenBank 号为 AHD25902.1) VeA 蛋白的序列比对结果(图 2)显示:序列相似性>54%,黄曲霉与寄生曲霉的序列相似性高达 99%,轮枝样镰刀菌和尖孢镰刀菌的序列相似性高达 98%。研究发现 VeA 蛋白的 N 端有核定位信号(NLS)和核输出信号(NES)序列^[9],构巢曲霉 VeA 的 N 末端参与与 VelB 的相互作用,NLS 序列与

α -核输入蛋白 KapA 相互作用,NES 区的功能未知^[8];C 末端携带 PEST (富含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸和苏氨酸)区域,序列相似性低;PEST 可能参与 VeA 降解,功能有待进一步确定。由此可见不同真菌的 VeA 既具有保守性,又具有差异性,不同属种的 VeA 变化多在 C 末端。

2 VeA 与其他调控蛋白的作用及表达调控

2.1 VeA 的表达调控

蛋白水平研究已经证明黄曲霉、构巢曲霉的 LaeA 是 *veA* 表达的负调控因子,影响 VeA 的翻译后修饰^[10-11]。构巢曲霉发育转录因子 RosA 是 *veA*

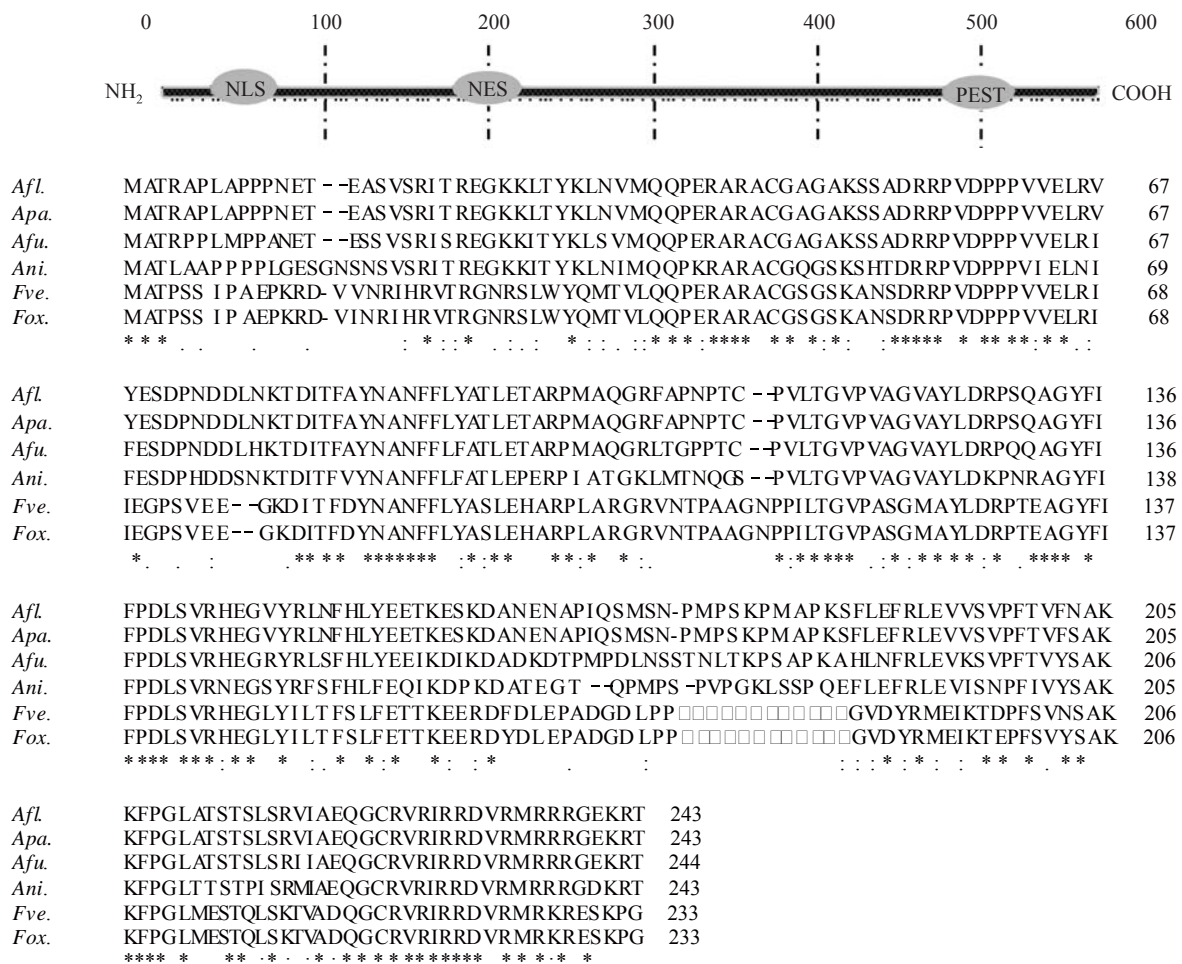


图2 黄曲霉、寄生曲霉、烟曲霉、构巢曲霉、轮枝样镰刀菌、尖孢镰刀菌 VeA 域结构和 N 端氨基酸序列比对
Figure 2 Domain architecture and alignment of a portion of N-terminal regions of VeA proteins from *A. flavus* (Afl.), *A. parasiticus* (Apa.), *A. fumigatus* (Afu.), *A. nidulans* (Ani.), *F. verticillioides* (Fve.) and *F. oxysporum* (Fox.)

转录的阻遏物, *rosA* 缺失, *veA* 转录水平提高^[12]。最近我们研究了构巢曲霉的类 G β 蛋白 CpcB 在有性发育阶段对 *veA* 转录的影响, 发现 *cpcB* 基因缺失, *veA* 转录水平大大提高, 而且有性发育诱导后 120 h 呈现第二次高表达; 而野生型构巢曲霉仅在 24 h 呈现高表达; 证明发育阶段的 *veA* 转录受 CpcB 蛋白负调控, 这种调控可能是有性孢子正常产生的关键^[13]。

2.2 VeA 与其他调控蛋白的作用

VeA 作为脚手架蛋白与很多转录因子相互作用, 其中包括 Velvet 家族的蛋白 VelB 与 LaeA、感光蛋白 FphA、发育调控蛋白 VipC 与 VapB 等。VeA 通过磷酸化水平的改变、细胞胞质内和细胞核内的分布变化调控与其他蛋白的结合, 进而协调发育分化、次生代谢、适应应答等过程(图 3)。VeA 磷酸化是调控真菌发育和次生代谢的关键, Bayram 等^[14]证明丝裂原活化蛋白激酶(MpkB)可使 VeA 磷酸化。

VeA 作为光调控蛋白, 根据光照变化穿梭于细胞质与细胞核间。光照条件下, VeA 主要存在于细胞质内, 与 VelB 的作用受到限制; 黑暗条件下, VeA 与 VelB 形成二聚体, 并被 KapA 转运至核内^[6],

激活有性发育^[15]; 或通过 LaeA 结合形成 Velvet 复合物, 协调有性发育和次生代谢^[8,10,16]。Velvet 家族蛋白通过诠释光受体传导的信号, 使有性发育和次生代谢同时发生; VeA 和 LaeA 是光控制对手, VeA 诱导有性发育, 而 LaeA 抑制有性发育^[5], *laeA* 基因缺失, 闭囊壳数量增加^[11]。

光照条件下, VeA 还可与光敏色素 FphA^[17] 和类 LaeA 的甲基转移酶 LlmF 作用^[5], 负调控 VeA 的入核转运。在核内, VeA 能与 FphA、LreB、LreA 作用形成复合物, 影响 VeA 磷酸化; *fphA* 或 *lreA/lreB* 基因缺失则抑制有性发育和次生代谢^[17]。研究证明 *llmF* 缺失, 核内 VeA 与细胞质 VeA 比率增加, *llmF* 过表达比率降低^[5]; 说明 LlmF 通过控制核内 Velvet 复合物的水平, 达到抑制有性发育和次生代谢。

还发现膜锚定三聚体 VapA-VipC-VapB 与 VelB-VeA-LaeA 一样, 包含依赖 SAM 的甲基转移酶亚单位(VipC、VapB 和 LaeA), 其生成受外界因素如光、氧、激素的影响。无外界环境影响时, 膜锚定锌指蛋白 VapA 与 VipC、VapB 形成复合物, 将二甲基转移酶锚定在膜上, VeA-VelB 得以入核转运, 并与 LaeA 结合形成 VelB-VeA-LaeA 复合物, 从而激活核内有性发育和次生代谢; 受外界环境影响时, VipC-VapB 从膜上释放, 并与 VeA 作用, 抑制 VeA 的入核转运、降低 VeA 的稳定性, 减少核内 VelB-VeA-LaeA 复合物形成^[18], 从而抑制有性发育和次生代谢^[18]。而且, 游离 VipC-VapB 可向核内转运, 促进无性发育^[18]。可见 VeA 入核转运还受甲基转移酶 VipC-VapB 的调控, VapA-VipC-VapB 在另一层面调控膜和 Velvet 家族蛋白间的信息交流。

3 VeA 的调控功能

曲霉 VeA 作为全局性毒力调控因子, 控制细胞的发育分化、次生代谢、环境胁迫应答, 协调支链氨基酸分解、乙醇合成、脂肪酸 β -氧化的平衡^[19]。VeA 缺失, 多种调控功能受到影响。

3.1 VeA 对发育分化的调控

很多真菌 VeA 介导发育分化, 并呈光依赖

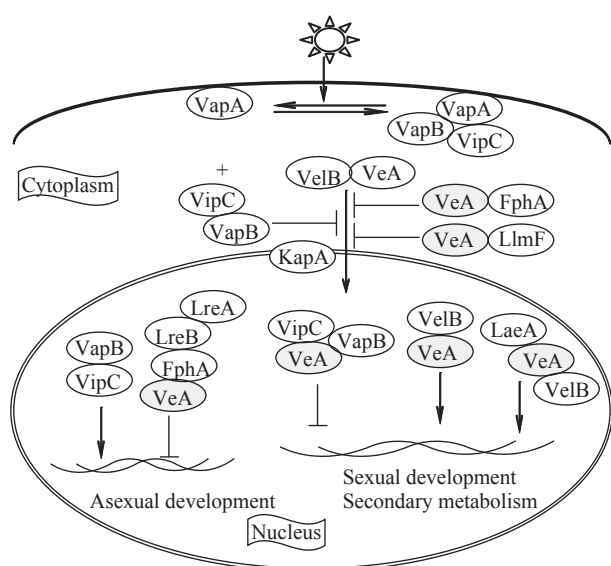


图3 曲霉VeA与其他调控蛋白的作用

Figure 3 Interactions between VeA and other regulatory proteins in fungus *Aspergillus*

性^[20-22]。构巢曲霉 VeA 对发育分化的调控得到广泛研究,其负调控无性产孢,正调控有性发育,是产生子囊壳所必需的^[3,5-6]; *veA* 基因缺失,构巢曲霉不能产生子实体; *veA* 过表达促进有性发育,即使在高盐胁迫下也产生 Hülle 细胞和子囊壳。寄生曲霉的 *veA* 缺失使菌核产生能力丧失^[23],产生一些野生菌株不能产生的挥发性物质,并参与其产孢及菌核的调控^[19]。烟曲霉 VeA 对发育分化的调控研究结果存在矛盾。Park 等^[24]研究证明烟曲霉 VeA 抑制无性产孢。Dhingra 等^[21]证明烟曲霉 VeA 正调控无性产孢,不呈光依赖性; *veA* 缺失或过表达都使无性产孢减少,只有野生型菌株的 VeA 水平才能使其正常产孢。Krappmann 等^[25]也证明 *veA* 缺失,烟曲霉在硝酸盐为氮源的培养基上的生孢减少, *veA* 过表达没有明显的表型变化。黄曲霉 VeA 不但影响其菌核产生^[4,19,23,26],而且通过调控基因簇 27 的聚酮合酶编码基因 *pks27*、转录因子编码基因 *znf27*、假定转运蛋白编码基因 *mfs1/mfs2* 的表达,调控菌核色素合成,进而影响菌核抗胁迫能力^[26]。 *veA* 缺失或过表达,黄曲霉的菌核产生能力丧失, *pks27*、*znf27*、*mfs1* 和 *mfs2* 基因的转录大幅下调^[26];并且黄曲霉 *pks27* 基因失活,使菌核的色素由深褐色变为灰黄色,而分生孢子的色素未受影响,说明聚酮合酶 Pks27 参与菌核特定色素合成,菌核的深褐色色素由 Pks27 催化产生,而不是通过典型的四氢化萜黑色素产生途径;由于菌核色素决定菌核的外界胁迫抗性,因此 *veA* 缺失或过表达使菌核对外界胁迫的抗性降低^[26]。另外发现环境渗透胁迫使 ΔveA 黄曲霉菌株的无性产孢能力和扩散能力大幅提高^[2],表明 *veA* 基因参与渗透胁迫诱导的无性产孢调控^[2,27];可见黄曲霉 VeA 参与环境胁迫对其发育的影响。

已经证明 VeA 可以调控有性/无性发育相关的调控基因的表达。VeA 通过入核转运,控制产孢转录因子 *brlA* 的表达, *veA* 缺失 *brlA* 的大部分转录子为 α -型,产孢增加^[23]; VeA 也参与发育转录因子 RosA 对有性发育的负调控,其 N 末端的 36 个氨基

酸对 RosA 的功能行使非常重要^[12];另外还发现构巢曲霉的内源氧化脂质合成酶编码基因 *ppoA* 表达需要 VeA,其对有性/无性发育平衡的调控也呈 VeA 依赖^[3]。可见 VeA 对发育分化的调控可以通过不同途径实现,既可通过胞内位置改变,也可通过发育转录因子调控,还可通过抗性物质生成。

3.2 VeA 对产毒的调控

全基因组表达谱分析证明次生代谢相关的很多基因表达都受 VeA 调控^[27],如烟曲霉 VeA 影响几百个基因表达^[7]。黄曲霉、寄生曲霉合成黄曲霉毒素(AF)^[20,22,27]、构巢曲霉合成杂色曲霉毒素(ST)及青霉素^[23]、烟曲霉合成胶霉毒素(GT)^[23]、米曲霉合成青霉素^[28]都需要 VeA 因子;VeA 控制转录因子 *aflR* 的表达^[24],进而控制毒素基因簇的激活(图 3)。 *veA* 基因缺失,构巢曲霉、黄曲霉、寄生曲霉则不能生成 ST 或 AF^[23]。 *veA* 缺失或过表达,烟曲霉 GT 生成减少,其合成途径基因 *gliZ* 和 *gliP* 的表达水平降低^[21];烟曲霉毒素合成相关基因表达下调,烟曲霉毒素基因簇携带依赖 VeA 的调控基因 *fumR*,可编码 C6 型转录因子,调控烟曲霉毒素基因簇的基因表达^[29]。VeA 在其他植物病原菌,如尖孢镰刀菌(*F. oxysporum*)、水稻恶苗病菌(*F. fujikuroi*)、禾谷镰刀菌(*F. graminearum*)、轮枝镰刀菌(*F. verticillioides*)等的毒力也得到不同程度的研究,发现 *veA* 缺失,毒素等代谢物的产生能力均降低^[30-34]。关于 Velvet 家族蛋白调控毒素合成调控基因研究很多,也有不少综述文献,在此不再详述。

3.3 VeA 对宿主定殖致病的调控

研究表明黄曲霉侵染作物时, VeA 是宿主定殖的重要因素,影响黄曲霉的致病性^[3,27]; *veA* 缺失,黄曲霉的玉米侵染毒力下降,生孢和 AF 产生减少^[27],代谢宿主脂质的能力丧失,生长被宿主油酸抑制^[3]。尖孢镰刀菌、轮枝镰刀菌、水稻恶苗病菌的 VeA 也参与其产毒致病调控, *veA* 缺失使其侵染作物籽粒致病的能力丧失^[9,31-33]。 *veA* 缺失,烟曲霉致病毒力也降低;但是烟曲霉 VeA 不是致病必需的毒力因子。研究还证明烟曲霉 VeA 可调控水解酶(如

蛋白酶和淀粉酶)的活性, *veA* 缺失或过表达都使烟曲霉的蛋白酶活性降低^[21,34]。由此可见 *VeA* 可能调控曲霉的宿主蛋白的利用能力, 进而影响宿主定殖致病。目前关于 *VeA* 在曲霉侵染作物致病中的功能研究不多, 国内未见报道; *VeA* 对水解酶调控如何影响储存作物籽粒的微环境尚待研究。

3.4 *VeA* 对氮代谢的调控

研究表明尖孢镰刀菌的 Velvet 复合物还调控其硝态氮代谢, 并与 GATA 因子 AreA 协调调控染色质重塑, 刺激氮代谢基因的转录激活^[35]。*VeA* 缺失, 硝酸盐/亚硝酸盐还原酶编码基因(*nit1*、*nii1*)及高亲和转运蛋白编码基因的转录受到抑制, 导致硝酸盐/亚硝酸盐的吸收、利用缺陷, 影响尖孢镰刀菌在硝酸盐/亚硝酸盐为氮源的培养基上生长; *VeA* 缺失, 硝酸盐不能再诱导提高 *nit1* 基因簇所在染色质区域的可接近性^[35]。说明去阻遏条件下, *nit1* 和 *nii1* 基因的转录激活需要 *VeA*, 硝酸盐提高 *nit1* 基因簇所在染色质区域的可接近性也需要 *VeA*。还发现烟曲霉 *veA* 缺失, 其在硝酸盐为氮源的培养基上的生孢减少^[25]也是硝酸盐利用率降低所致^[35]。

最近研究显示水稻恶苗病菌的 *Ffvel1* 基因影响氮对次生代谢产物比卡菌素合成的抑制。*Ffvel1* 基因缺失, 比卡菌素合成基因簇基因的表达上调, 比卡菌素产生量增加; 即使在氮源充足的条件下, 也可以检测到比卡菌素基因表达^[31]。说明比卡菌素合成基因表达既受 *Ffvel1* 负调控, 又受氮抑制, *Ffvel1* 敲除可以部分解除氮对比卡菌素合成基因表达的阻遏。这些研究证明 *Ffvel1* 既参与氮代谢调控, 又可解除氮对某些基因表达的阻遏。目前相关研究较少, 尚需深入, 以利于作物生长的管理。

3.5 *VeA* 对氧化胁迫应答的调控

环境胁迫引起细胞适应应答以利于存活, *VeA* 在氧化胁迫应答中起重要作用^[2,27,36](图4)。通过 *veA* 敲除和 HogA 信号通道功能蛋白表达分析证明: 适应应答相关的转录因子 *atfB*、*srrA*、*msnA*、*ypdA/ap-1* 和胁迫应答关键基因如 *trxA*、*trxB*、*cat1* (过氧化氢酶编码基因)等的正常表达需要 *VeA*^[2,37-39]。黄曲霉

VeA 正调控转录因子 *atfB* 的表达和氧化胁迫应答基因的表达, 调控氧化胁迫应答基因(如 *cat1* 和 *trxB*)启动子区 DNA 与蛋白的结合, 防止负调控转录因子在启动子区结合; *veA* 基因缺失, 氧化胁迫应答基因的转录水平和 *cat1* 的表达水平降低, 氧化胁迫耐受力降低, 对氧更敏感^[2]。寄生曲霉 *veA* 基因也调控 *atfB* 的转录, *veA* 缺失 *AtfB* 不能与携带 CREs 的黄曲霉毒素合成基因簇的 7 个基因的启动子区结合^[38]。但烟曲霉应答氧化胁迫和渗透胁迫不需要 *VeA*^[21]。关于氧化胁迫应答中 *VeA* 的调控功能应该深入研究, 以利于作物籽粒储存条件选择, 促进曲霉污染防控。

3.6 *VeA* 对氧化脂质生成的调控

氧化脂质(Oxylipins)由 *ppo* 和 *lox* 基因编码的氧化酶催化脂质氧化生成^[40]。曲霉侵染玉米时, 不同来源的氧化脂质作为信号分子调控由菌核到分生孢子的发育转化^[40], 影响子囊孢子、分生孢子及次生代谢物的形成^[4], 决定宿主被感染的程度^[41]。构巢曲霉 *VeA* 促进 *ppoA* 表达和氧化脂质产生, 介导 Ppo 对有性、无性发育的调控和氧化脂质信号应答^[3,42]。*veA* 缺失, *ppoA* 转录被抑制^[3,6]; *ppoA*、*ppoB*、*ppoC* 缺失, *veA* 表达提高, 有性发育激活, 产生 Hülle 细胞, 促进子囊孢子生成^[43]。目前 *VeA* 对曲霉的脂氧化酶活性、宿主脂质利用、氧化脂质生成的可能调控机理尚待进一步研究。

3.7 *VeA* 对挥发性物质生成的调控

Roze 等^[19]通过挥发性代谢物(包括醇、醛、酸、酯、短链脂肪酸、脂质氧化物、酚等)生成谱分析证明寄生曲霉 *VeA* 在转录水平负调控支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)分解、乙醇合成。*veA* 缺失使胞内碳代谢流重新分配, 挥发性物质生成谱改变; 支链氨基酸分解代谢产物增加, 如 2-甲基丁醇、2-甲基丙醇增加 1 倍, 乙酸增加 2 倍, 乙酯、甲酯增加 10 倍; 新酯(如 2-甲基丁酸甲酯)生成; *VeA* 调控产生的挥发性代谢物参与细胞发育分化的分子调控^[20]。*VeA* 对挥发性物质生成的调控研究有待深入, 建立某些挥发性物质浓度与真菌污染程度的相

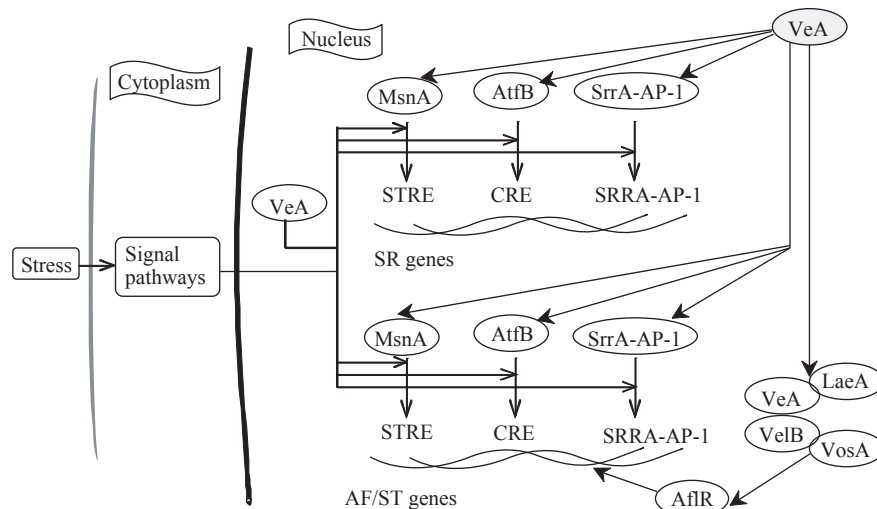


图4 曲霉VeA在氧化胁迫应答中的调控作用

Figure 4 Regulatory function of VeA in response to oxidative stress in *Aspergillus*

Note: SR: Stress response; SM: Secondary metabolism; STRE: Stress-response element; CRE: cAMP-response element.

关性, 通过分析作物籽粒储存中挥发性物质的变化, 推测真菌污染程度和毒素水平, 作为食品作物真菌及毒素污染分析的一种方法。

4 结论与展望

研究已经证明 VeA 仅存在于真菌界^[27,37], 具有保守性; 其控制曲霉等真菌的发育分化、次生代谢、环境胁迫应答和致病性。为了更有效控制曲霉致毒致病, 需要进一步研究 VeA 在曲霉的侵染作物定殖、宿主脂质利用、氧化胁迫应答、水解酶分泌等过程的调控功能, 建立 VeA 与曲霉侵染作物致病及影响因素的分子关系, 获得有效控制真菌传播、存活和侵染致病的新见解。

鉴于 VeA 参与多个细胞过程的调控, 今后研究应探究 *veA* 作为抗真菌靶位点的适合性; 可借助 RNAi 技术, 诱导曲霉 *veA* 基因的沉默, 进而控制真菌致毒致病的能力, 减少作物毒素污染。如构建 *veA* 基因的 siRNAs 表达载体并转化作物, 实现宿主作物源的 siRNAs 诱导 RNA 干扰, 抑制曲霉 *veA* 基因表达。真菌的发育结构影响其在不同环境下的扩散、存活^[2], 影响农业生产的污染防控, 将来还应该开展 VeA 对曲霉孢子产生、扩散、生存能力调控的研究, 以获得能改变 VeA 胞内位置的蛋白或其他

因子, 实现真菌产孢和扩散的有效控制, 减少作物污染。真菌生存取决于其对环境胁迫的应答, 要减少作物在生长收获和籽粒储存时的曲霉侵染, 需要更好地了解不同环境对曲霉及其适应应答的影响, 进一步探究 VeA 在协调胁迫应答、水解酶分泌与作物营养素降解破坏中的可能作用。

参考文献

- [1] Liu ZR, Zhang GY, Yu JH. The function of the Afu4g13170 gene in conidiation and gliotoxin production of pathogenic *Aspergillus fumigatus*[J]. Microbiology China, 2012, 39(1): 68-74 (in Chinese)
刘增然, 张光一, Yu JH. 致病菌烟曲霉新基因 Afu4g13170 生孢致毒相关性初步研究[J]. 微生物学通报, 2012, 39(1): 68-74
- [2] Baidya S, Duran R, Lohmar JM, et al. VeA is associated with the response to oxidative stress in the aflatoxin producer *Aspergillus flavus*[J]. Eukaryotic Cell, 2014, 13(8): 1095-1103
- [3] Amaike S, Keller NP. Distinct roles for VeA and LaeA in development and pathogenesis of *Aspergillus flavus*[J]. Eukaryotic Cell, 2009, 8(7): 1051-1060
- [4] Amare MG, Keller NP. Molecular mechanisms of *Aspergillus flavus* secondary metabolism and development[J]. Fungal Genetics and Biology, 2014, 66: 11-18
- [5] Palmer JM, Theisen JM, Duran RM, et al. Secondary metabolism and development is mediated by LlmF control of VeA subcellular localization in *Aspergillus nidulans*[J]. PLoS Genetics, 2013, 9(1): e1003193
- [6] Stinnett SM, Espeso EA, Cobeño L, et al. *Aspergillus nidulans* VeA subcellular localization is dependent on the importin α carrier and on light[J]. Molecular Microbiology, 2007, 63(1): 242-255
- [7] Dhingra S, Lind AL, Lin HC, et al. The fumagillin gene cluster, an example of hundreds of genes under VeA control in *Aspergillus fumigatus*[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77147

- [8] Bayram Ö, Braus GH. Coordination of secondary metabolism and development in fungi: the velvet family of regulatory proteins[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2012, 36(1): 1-24
- [9] Myung K, Zitomer NC, Duvall M, et al. The conserved global regulator VeA is necessary for symptom production and mycotoxin synthesis in maize seedlings by *Fusarium verticillioides*[J]. Plant Pathology, 2012, 61(1): 152-160
- [10] Bayram Ö, Krappmann S, Ni M, et al. VelB/VeA/LaeA complex coordinates light signal with fungal development and secondary metabolism[J]. Science, 2008, 320(5882): 1504-1506
- [11] Sarikaya-Bayram Ö, Bayram Ö, Valerius O, et al. LaeA control of velvet family regulatory proteins for light-dependent development and fungal cell-type specificity[J]. PLoS Genetics, 2010, 6(12): e1001226
- [12] Vienken K, Scherer M, Fischer R. The Zn(II)₂Cys₆ putative *Aspergillus nidulans* transcription factor repressor of sexual development inhibits sexual development under low-carbon conditions and in submersed culture[J]. Genetics, 2005, 169(2): 619-630
- [13] Kong Q, Wang L, Liu ZR, et al. Gβ-like CpcB plays a crucial role for growth and development of *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus fumigatus*[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e70355
- [14] Bayram Ö, Sarikaya-Bayram Ö, Ahmed YL, et al. The *Aspergillus nidulans* MAPK module AnSte11-Ste50-Ste7-Fus3 controls development and secondary metabolism[J]. PLoS Genetics, 2012, 8(7): e1002816
- [15] Calvo AM, Cary JW. Association of fungal secondary metabolism and sclerotial biology[J]. Frontiers in Microbiology, 2015, 6: 62
- [16] Park HS, Ni M, Jeong KC, et al. The role, interaction and regulation of the velvet regulator VelB in *Aspergillus nidulans*[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45935
- [17] Purschwitz J, Müller S, Fischer R. Mapping the interaction sites of *Aspergillus nidulans* phytochrome FphA with the global regulator VeA and the white collar protein LreB[J]. Molecular Genetics and Genomics, 2009, 281(1): 35-42
- [18] Sarikaya-Bayram Ö, Bayram Ö, Feussner K, et al. Membrane-bound methyltransferase complex VapA-VipC-VapB guides epigenetic control of fungal development[J]. Developmental Cell, 2014, 29(4): 406-420
- [19] Roze LV, Chanda A, Laivenieks M, et al. Volatile profiling reveals intracellular metabolic changes in *Aspergillus parasiticus*: *veA* regulates branched chain amino acid and ethanol metabolism[J]. BMC Biochemistry, 2010, 11(1): 33
- [20] Duran RM, Cary JW, Calvo AM. Production of cyclopiazonic acid, aflatrem, and aflatoxin by *Aspergillus flavus* is regulated by *veA*, a gene necessary for sclerotial formation[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2007, 73(5): 1158-1168
- [21] Dhingra S, Andes D, Calvo AM. VeA regulates conidiation, gliotoxin production, and protease activity in the opportunistic human pathogen *Aspergillus fumigatus*[J]. Eukaryotic Cell, 2012, 11(12): 1531-1543
- [22] Cary JW, O'Brian GR, Nielsen DM, et al. Elucidation of *veA*-dependent genes associated with aflatoxin and sclerotial production in *Aspergillus flavus* by functional genomics[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2007, 76(5): 1107-1118
- [23] Calvo AM. The VeA regulatory system and its role in morphological and chemical development in fungi[J]. Fungal Genetics and Biology, 2008, 45(7): 1053-1061
- [24] Park HS, Bayram Ö, Braus GH, et al. Characterization of the velvet regulators in *Aspergillus fumigatus*[J]. Molecular Microbiology, 2012, 86(4): 937-953
- [25] Krappmann S, Bayram Ö, Braus GH. Deletion and allelic exchange of the *Aspergillus fumigatus* *veA* locus via a novel recyclable marker module[J]. Eukaryotic Cell, 2005, 4(7): 1298-1307
- [26] Cary JW, Harris-Coward PY, Ehrlich KC, et al. Functional characterization of a VeA-dependent polyketide synthase gene in *Aspergillus flavus* necessary for the synthesis of asparosone, a sclerotium-specific pigment[J]. Fungal Genetics and Biology, 2014, 64: 25-35
- [27] Duran RM, Cary JW, Calvo AM. The role of VeA in *Aspergillus flavus* infection of peanut, corn and cotton[J]. The Open Mycology Journal, 2009, 3(1): 27-36
- [28] Marui J, Ohashi-Kunihiro S, Ando T, et al. Penicillin biosynthesis in *Aspergillus oryzae* and its overproduction by genetic engineering[J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2010, 110(1): 8-11
- [29] Dhingra S, Lind AL, Lin HC, et al. The fumagillin gene cluster, an example of hundreds of genes under VeA control in *Aspergillus fumigatus*[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77147
- [30] Merhej J, Urban M, Duffresne M, et al. The velvet gene, *FgVe1*, affects fungal development and positively regulates trichothecene biosynthesis and pathogenicity in *Fusarium graminearum*[J]. Molecular Plant Pathology, 2012, 13(4): 363-374
- [31] Wiemann P, Brown DW, Kleigrew K, et al. FfVel1 and FfLae1, components of a velvet-like complex in *Fusarium fujikuroi*, affect differentiation, secondary metabolism and virulence[J]. Molecular Microbiology, 2010, 77(4): 972-994
- [32] Wu DL, Oide S, Zhang N, et al. ChLae1 and ChVel1 regulate T-toxin production, virulence, oxidative stress response, and development of the maize pathogen *Cochliobolus heterostrophus*[J]. PLoS Pathogens, 2012, 8(2): e1002542
- [33] López-Berges MS, Hera C, Sulyok M, et al. The velvet complex governs mycotoxin production and virulence of *Fusarium oxysporum* on plant and mammalian hosts[J]. Molecular Microbiology, 2013, 87(1): 49-65
- [34] Duran RM, Gregersen S, Smith TD, et al. The role of *Aspergillus flavus* *veA* in the production of extracellular proteins during growth on starch substrates[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2014, 98(11): 5081-5094
- [35] López-Berges MS, Schäfer K, Hera C, et al. Combinatorial function of velvet and AreA in transcriptional regulation of nitrate utilization and secondary metabolism[J]. Fungal Genetics and Biology, 2014, 62: 78-84
- [36] Lan N, Zhang HX, Hu CC, et al. Coordinated and distinct functions of velvet proteins in *Fusarium verticillioides*[J]. Eukaryotic Cell, 2014, 13(7): 909-918
- [37] Hong SY, Roze LV, Wee J, et al. Evidence that a transcription factor regulatory network coordinates oxidative stress response and secondary metabolism in aspergilli[J]. Microbiology Open, 2013, 2(1): 144-160
- [38] Roze LV, Chanda A, Wee J, et al. Stress-related transcription factor AtfB integrates secondary metabolism with oxidative stress response in *Aspergilli*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(40): 35137-35148
- [39] Duran R, Cary JW, Calvo AM. Role of the osmotic stress regulatory pathway in morphogenesis and secondary metabolism in filamentous fungi[J]. Toxins, 2010, 2(4): 367-381
- [40] Brown SH, Scott JB, Bhaheetharan J, et al. Oxygenase coordination is required for morphological transition and the host-fungus interaction of *Aspergillus flavus*[J]. Molecular Plant-Microbe Interactions, 2009, 22(7): 882-894
- [41] Scarpari M, Punelli M, Scala V, et al. Lipids in *Aspergillus flavus*-maize interaction[J]. Frontiers in Microbiology, 2014, 5: 74
- [42] Dyer PS, O'Gorman CM. Sexual development and cryptic sexuality in fungi: insights from *Aspergillus* species[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2012, 36(1): 165-192
- [43] Tsitsigiannis DI, Kowieski TM, Zarnowski R, et al. Three putative oxylipin biosynthetic genes integrate sexual and asexual development in *Aspergillus nidulans*[J]. Microbiology, 2005, 151(6): 1809-1821