

真菌 G 蛋白信号调控蛋白的功能研究进展

赵勇 王云川 蒋德伟 苏浩 杨金奎*

(云南大学 生物资源保护与利用国家重点实验室培育基地 云南 昆明 650091)

摘要: G 蛋白信号途径是真菌细胞信号转导网络的枢纽, 在细胞的各种生物学调控过程中具有重要作用。G 蛋白信号调控蛋白(Regulators of G protein signaling, RGS)是一类重要的 G 蛋白信号调控因子, 能通过促进 G 蛋白 α 亚基($G\alpha$)偶联的 GTP 水解, 使 $G\alpha$ 和 $G\beta\gamma$ 亚基发生聚合, 导致 G 蛋白失活, 从而迅速关闭与 G 蛋白偶联的信号途径。自从第一个 RGS 蛋白在酿酒酵母中被鉴定以来, 目前已经有 30 多个 RGS 蛋白在重要的模式真菌中被报道, 包括构巢曲霉、绿僵菌、稻瘟病菌、玉米赤霉菌、轮枝镰孢菌、新型隐球菌和白色念珠菌等。RGS 蛋白在真菌的营养菌丝生长、产孢、毒素和色素生产、致病性和有性生殖等过程中发挥着重要作用。本文对真菌中已报道 RGS 蛋白的功能进行了总结, 对真菌 RGS 蛋白的结构特征和调控机制进行了评述。

关键词: 真菌, G 蛋白, G 蛋白信号调控因子(RGS), 功能, 调控机制

Advances in functional research of RGS proteins in fungi

ZHAO Yong WANG Yun-Chuan JIANG De-Wei SU Hao YANG Jin-Kui*

(Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-Resources, Yunnan University, Kunming, Yunnan 650091, China)

Abstract: G protein is located in the hub of the cellular signal transduction network, important in regulating the activity of G-protein. Regulators of G protein signaling (RGS) primarily function as GTPase-accelerating proteins (GAPs) that promote GTP hydrolysis by the $G\alpha$ subunits, thereby inactivating the G protein and rapidly switching off G protein-coupled signaling pathways. Since the first RGS protein was identified from the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*, more than 30 RGS proteins have been characterized from several typical fungi, such as *Aspergillus nidulans*, *Metarhizium anisopliae*, *Magnaporthe oryzae*, *Gibberella zeae*, *Fusarium verticillioides*, *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans*. RGS proteins play pivotal roles in fungi including vegetative growth, sporulation, mycotoxin/pigment production, pathogenicity and mating. In this review, the functions of RGS proteins in different fungi were summarized, and the functional domains and regulation mechanism of RGS proteins in fungi were discussed.

Keywords: Fungi, G protein, Regulators of G protein signaling (RGS), Function, Regulation mechanism

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31272093); 中国科学院西部之光人才培养计划项目; 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(No. 2009CI052)

*通讯作者: Tel: 86-871-5032538; 信箱: jinkui960@ynu.edu.cn

收稿日期: 2013-05-07; 接受日期: 2013-06-17; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2013-07-09

所有的真菌细胞都有感知和响应各种胞外信号的能力,而各种信号途径在细胞信号传导过程中具有重要作用。细胞中众多的受体、G 蛋白和效应分子组成一个极为复杂的信号转导网络,网络中的各个信号分子之间互相联系,发挥协同或制约作用,共同精细调控复杂的机体反应,以适应多种生理及环境条件的变化。其中,G 蛋白位于细胞信号转导网络的枢纽,能将胞外信号传递至胞内,其活性的调节对于生物体内信号的传递具有十分重要的意义。G 蛋白信号调控蛋白(Regulators of G protein signaling, RGS)是一类重要且普遍存在的 G 蛋白效应蛋白(效应因子),能够直接对 G 蛋白的信号转导途径起负调节作用^[1]。作为 G 蛋白信号途径的重要调控因子,RGS 蛋白的功能已经在构巢曲霉 *Aspergillus nidulans* 和稻瘟病菌 *Magnaporthe oryzae* 等重要的模式真菌中被报道,RGS 蛋白参与真菌的菌丝发育、产孢、次生代谢产物及色素合成,并参与真菌的致病性和有性生殖调控。

1 G 蛋白信号途径及调控

典型的 G 蛋白信号系统(G-protein coupled signaling pathways)包括 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor)、G 蛋白(G protein)和各种下游效应分子(Effector)^[2]。外部刺激引起的 G 蛋白信号途径中信号分子的连续激活,导致细胞内部基因的表达发生变化,继而使细胞产生相应的行为^[3-4]。在真菌中,G 蛋白信号途径已经被证实参与菌丝形态分化、致病性和次级代谢产物合成等重要的生理过程^[5-7]。G 蛋白由 α 、 β 和 γ 3 个亚单位组成,在真核生物中几乎都是保守的。它们是能够感知和传递胞外信号进入细胞内,并引发相应的生理和生化应答过程的一组蛋白^[8]。G 蛋白 α 亚基($G\alpha$)含有能够结合鸟苷酸的结构, $G\beta$ 和 $G\gamma$ 能够形成稳定二聚体。G 蛋白充当分子开关,其跨膜传递信息一般分为以下几步:(1) 当胞外没有信号或未受外部刺激时,受体不与配体结合,G 蛋白处于关闭状态,以异源三聚体($G\alpha\beta\gamma$)形式存在, $G\alpha$ 与 GDP 紧密结合,而 $G\beta\gamma$ 与 $G\alpha$ -GDP 的结合相对疏松;

(2) 当受到外部信号刺激,G 蛋白偶联受体与其相应的配体结合,诱导 $G\alpha$ 的构象变化,使 $G\alpha$ -GDP 发生磷酸化形成 $G\alpha$ -GTP, $G\alpha$ 与 GTP 的结合导致 G 蛋白三聚体解离为 $G\alpha$ -GTP 和 $G\beta\gamma$,这两个亚单位可以分别激活下游的效应分子(如磷酸二酯酶、蛋白激酶、腺苷酸环化酶、磷酸脂酶和离子通道等)产生细胞内信号,从而引发细胞的各种反应^[9];(3) G 蛋白回到关闭状态, $G\alpha$ 具有 GTPase 活性,可以水解 GTP,使 $G\alpha$ 重新与 $G\beta\gamma$ 结合,导致 G 蛋白失活^[9]。所以 $G\alpha$ 的鸟嘌呤核苷酸状态(GDP/GTP)在控制 G 蛋白信号途径中发挥着十分关键的作用^[8]。

生物体通过复杂的信号转导网络来精确地调控机体反应。虽然调控可以发生在信号转导过程中从受体到产生生理效应的各个环节,但 G 蛋白位于信号转导的枢纽。G 蛋白信号系统中任何一个环节的改变都可能影响到整个系统,并引起相关生物学特性的改变。G 蛋白信号转导虽然形式多样,但其共同过程均为鸟苷酸酶循环(GTPase cycle),即 GTP/GDP 交换和 GTP 水解两个环节。 $G\alpha$ 的 GTP 水解最初被认为是一个不受调节的过程,但近年来随着 RGS 蛋白研究的深入,人们逐渐认识到 $G\alpha$ 的 GTP 水解受到 RGS 蛋白的调控。RGS 蛋白通过诱导变构作用激活 $G\alpha$ 的 GTPase 活性,使 $G\alpha$ -GTP 水解为 $G\alpha$ -GDP 并抑制 GDP 的释放及 $G\alpha$ 与 GTP 的再结合,从而调节 G 蛋白偶联受体信号转导的启动、强度和持续时间^[10]。

2 RGS 蛋白的性质和结构特征

RGS 是一组分子大小不同,具有多种功能的蛋白质大家族。不同类型的 RGS 蛋白在分子大小、氨基酸同源性和结构域等方面存在很大的差异,但是大多数家族成员都含有一段约 120-130 个氨基酸的高度保守序列,即 RGS 功能结构域(RGS domain)^[11]。RGS 结构域是 RGS 蛋白发挥 GTPase 激活作用的结构基础和关键所在,它的缺失将导致 RGS 蛋白丧失 GTPase 活化蛋白(GTPase activating proteins, GAP)活性^[12]。RGS 结构域通

过与 $G\alpha$ 结合,激活 $G\alpha$ 亚基自身的 GTPase 活性,对 G 蛋白的信号转导起负调节作用^[11]。

许多 RGS 蛋白还拥有除 RGS 结构域之外的其它功能结构域,例如有膜定位功能的 DEP 结构域(IPR000591),能结合 G 蛋白偶联受体的 PDZ 结构域(IPR006020),有磷酸结合位点的 PTB 结构域(IPR006020),负责与 RAS 结合的 RBD 结构域(IPR003116),有鸟嘌呤核苷酸抑制活性的 GoLoco 结构域(IPR003109),能与磷脂结合的 PX 结构域(IPR001683),与 PX 结构域结合的 PXA 结构域(IPR003114),刺激鸟嘌呤核苷酸交换的 PH 结构域(IPR001849),以及能与 $G\beta$ 结合的 GGL 结构域(IPR001770)^[13]。RGS 蛋白最早发现于酵母菌和线虫中,随后在哺乳动物中也发现存在大量与上述蛋白具有相似结构和功能的物质。RGS 蛋白大家族通过其 RGS 结构域和非 RGS 结构域几乎参与了细胞所有信号转导的调控,因此 RGS 蛋白在细胞的各种生理活动中发挥着极其重要的作用。

一些哺乳动物 RGS 蛋白的 RGS 结构域的晶体结构已经被解析。1997 年 Tesmer 及其同事成功解析了小鼠 RGS4 的 RGS 结构域与 $G_{i1}(G\alpha)$ 复合物(RGS4- G_{i1} - Mg^{2+} -GDP- AlF_4^-)中的晶体结构。在这个复合物中,RGS 结构域由 9 个 α 螺旋组成,形成了两个亚结构域(Subdomain),一个亚结构域由 $\alpha 1-\alpha 3$ 和 $\alpha 8-\alpha 9$ 构成,而另一个由 4 个 α 螺旋($\alpha 4-\alpha 7$)构成,4 个 α 螺旋的底部包括 $\alpha 3-\alpha 4$ $\alpha 5-\alpha 6$ 和 $\alpha 7-\alpha 8$ 3 个环,它们构成了 G_{i1} 接触性表面。在 G_{i1} 复合物中,RGS4 的结合位点位于 3 个可变区(Switch region)中,它们的结构在 GTP 循环和 GTPase 水解的过程中发生巨大的变化^[14]。当 RGS 结构域的核心区域结合到 G_{i1} 亚基 3 个可变区中,它的催化残基并没有直接与 GDP 或 AlF_4^- 发生作用,说明 RGS4 主要靠稳定 G_{i1} 的可变区以利于 GTP 的快速水解^[15]。最近,应用核磁共振和 X 射线晶体学技术解析了 14 种来源于人体的不同家族的 RGS 蛋白的晶体结构,包括 10 种 RGS 结构域和 4 种 RGS 结构域与 $G\alpha$ 亚基的复合体结构^[16]。

通过比较 RGS 结构域的结构,及 $G\alpha$ 底物结合区的所有 α 螺旋结构和可变区 III 的结合,表明有独特的结构决定了 RGS 蛋白和 $G\alpha$ 的结合,并且这种结合能被小分子物质选择性抑制^[16]。

3 RGS 蛋白的调控机制

3.1 RGS 蛋白的主要调控作用

RGS 蛋白作为 G 蛋白信号途径的负调控因子,可以从以下三方面调节 G 蛋白的信号转导过程。首先 RGS 蛋白能发挥 GAP 作用。它可以引起 $G\alpha$ -GTP 水解,促进 $G\alpha\beta\gamma$ 三聚体形成,导致使 G 蛋白失活;从而限制 G 蛋白激活的强度和持续时间,缩短结合态 GTP 的生命期,充当 G 蛋白信号转导的负调控因子^[17]。通过体外蛋白质重组技术^[18-19]和脂质体包埋受体/G 蛋白/效应分子复合体技术^[20]均已证实 RGS 蛋白的 GAP 作用;同时,RGS 蛋白的 GAP 作用在多种生物体中也被证实^[21]。绝大多数的 RGS 蛋白都具有显著的 GAP 活性,能增强靶 G 蛋白的 GTP 活性(100-1 000 倍)^[19,22]。其次,RGS 蛋白作为 G 蛋白效应物拮抗剂,通过物理阻隔作用竞争性抑制 G 蛋白亚基与它的效应剂结合^[20]。例如,重组 PLC- $\beta 1$ 能取代 RGS4 而结合到 $G\alpha$ -GDP- AlF_4^- (它能模拟 GTP-GDP 的转变状态)复合体上,而且 RGS4 能抑制由 $GTP\gamma S$ 诱导的 PLC- $\beta 1$ 催化磷酸肌醇水解^[20]。同时,PLC- $\beta 1$ 除了作为效应分子引发一系列下游反应外,也参与信号转导的调节,其与 Gq 蛋白之间的结合可以受到来自 RGS 蛋白的物理位阻性拮抗^[20]。此外,RGS 蛋白可以调节 $G\beta\gamma$ 二聚体与效应分子的结合能力,增强 $G\alpha$ 和 $G\beta\gamma$ 二聚体的亲和力,加速 G 蛋白三聚体的形成^[23-24],同时减少能与效应分子结合的 $G\beta\gamma$ 二聚体的数目,阻断依赖 $G\beta\gamma$ 介导的信号传导。

RGS 蛋白除了影响活化型 $G\alpha$ 的作用以外,对 $G\beta\gamma$ 二聚体介导的信号传导也有广泛的调节作用。哺乳动物 RGS 蛋白在 *Sst2* 突变体酵母菌中表达可以恢复其有性生殖的能力,而酵母的有性生殖主要由 $G\beta\gamma$ 二聚体介导的 MAPK 信号途径调控,由此

推断 RGS 蛋白在哺乳动物细胞中也可能调节依赖 $G\beta\gamma$ 介导的信号传导。

3.2 RGS 蛋白非 RGS 结构域的功能

非 RGS 结构域能够将 G 蛋白与其他的信号蛋白或功能分子联系起来,实现不同信号途径的整合^[4]。含有 GGL 结构域的 RGS 蛋白可以和 $G\beta$ 亚基相互作用形成新的二聚体,从而阻止 $G\alpha$ 和 $G\gamma$ 结合,进一步阻止 G 蛋白三聚体形成^[25]。DEP 结构域介导特定的 G 蛋白偶联受体的效应因子和调控因子,为 RGS 蛋白提供一种进行信号转换、调控时间和产生特异反应的手段^[26],它也可以把目的 RGS 蛋白定位到高尔基体和质膜上^[27],同时也能诱导应激因子基因启动子区域的表达^[27]。在稻瘟病菌中,MoRGS1 蛋白的 N-末端 DEP 结构域在囊泡/膜定位中具有重要功能^[28]。部分 RGS 蛋白还含有 PX 结构域,它通过结合磷酸肌醇而作为一种分拣信号使 RGS 蛋白定位于不同的地方^[29],许多含有 PX 结构域的蛋白还参与囊泡运输、蛋白质分选和脂质修饰作用^[29-31]。在酵母中,有 15 个 PX 结构域参与了囊泡运输、细胞间信号传导、出芽和细胞的极性生长等生命过程^[32]。同时,酵母中含有 PXA 结构域的 RGS 蛋白在液泡形态分化和将蛋白定位于液泡中发挥作用^[33]。此外,许多真菌中 RGS 蛋白还含有 TM 和 SP 结构域,比如构巢曲霉、稻瘟病菌、酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 和轮枝镰孢菌 *Fusarium verticillioides*,但目前对它们的功能还了解较少。

4 真菌中 RGS 蛋白的功能研究进展

目前,哺乳动物中已报道过 30 多种 RGS 蛋白^[9,34]。同时,越来越多的真菌 RGS 蛋白的功能被报道。研究表明,RGS 蛋白在真菌中参与包括营养菌丝生长、孢子形成、毒素及色素的产生、致病性和有性生殖等重要生理过程的调控^[35-37]。

RGS 蛋白最初在酿酒酵母中被报道,酿酒酵母中含有 4 个 RGS 蛋白和 RGS 样蛋白:Sst2、Rgs2、Rax1 和 Mdm1。Sst2 和 Gpa1 相互作用,可以促进 Gpa1 的 GTPase 活性^[8,38-39]。尽管 4 个 RGS 蛋白在

一定程度上都参与酵母的信号调控,但 Sst2 的主要作用是作为有性生殖信号的调控因子^[40]。Rgs2 在稳定期细胞中作为一种多拷贝抑制子,与依赖 Gpa2 的耐热性丧失有关;同时,它还可以加速 Gpa2 与 GTP 的结合与水解速度^[41]。Rax1 被确定为 *axl1/ste22* 突变体的抑制子,在建立和维持细胞的极性过程中发挥作用^[42]。Mdm1 是酵母 RGS 蛋白家族中最不保守的成员,却与人的 RGS-PX1 有极高的相似性,他们都含有 PX 结构域^[36]。酵母 Mdm1 蛋白主要存在于的 G1 末期和 S 前期阶段的细胞中。研究发现在高温生存环境下,Mdm1 对于维持细胞核遗传和线粒体遗传是必需的^[43-44]。

在丝状真菌构巢曲霉中含有 5 个 RGS 蛋白:FlbA、RgsA、RgsB、RgsC 和 GprK^[4]。与酵母 Sst2 蛋白同源的 FlbA,是调控由 FadA 介导的信号途径的特异蛋白,可以提高 FadA 自身的 GTPase 活性^[45]。FlbA-FadA 是丝状真菌中首个被鉴定的 RGS- $G\alpha$ 偶联体,负责在上游调控菌丝的增殖、发育及次级代谢产物的合成等过程^[46]。烟曲霉 *Aspergillus fumigatus* 中 FlbA 下调 *GLIT* 基因的表达和超氧化物歧化酶(SOD)的活性,进而调控与活性氧的降解、外源性曲霉毒素合成等相关的细胞反应^[47]。同时,由 FadA、SfaD 和 GpgA 组成的 FlbA 可以削弱真菌的营养生长信号途径^[4]。RgsA 是一个特异性的 RGS 蛋白,它能够负调控 GanB ($G\alpha$) 信号,同时可以激活应激反应和抑制有性孢子的形成^[48]。RgsA 参与 cAMP/PKA 信号途径的调节,能通过减弱 GanB 信号来调控分生孢子萌发。其中,GanB-SfaD-GpgA 控制分生孢子萌发的途径都是 cAMP/PKA 信号途径所介导的^[49]。然而,目前 RgsB、RgsC 和 GprK 的功能报道相对较少。

最近,RGS 蛋白的功能在多种植物病原真菌中被报道,包括稻瘟病菌、轮枝镰孢菌和玉米赤霉菌 *Gibberella zeae* 等。稻瘟病菌中含有 3 个主要的 $G\alpha$ 基因(*MoMagA*、*MoMagB* 和 *MoMagC*)^[50],RGS1 和 3 个 $G\alpha$ 发生相互作用负调控 G 蛋白信号途径,敲除 *MoRGS1* 导致突变菌株细胞内的 cAMP 浓度

显著增加,同时促进分生孢子的形成^[51]。最近,Zhang 等通过基因敲除对稻瘟病菌中的 8 个 RGS 蛋白(MoRgs1-8)的生物学功能进行了研究^[7],结果表明 MoRgs1 和 MoRgs4 正调控稻瘟病菌的细胞表面疏水性、分生孢子形成和交配;与 MoRgs1 不同,MoRgs4 能调控漆酶和过氧化物酶的活性;MoRgs1、MoRgs2、MoRgs3、MoRgs4、MoRgs6 和 MoRgs7 对于萌发管的生长和附着胞的形成具有重要的作用。同时,MoRgs1 通过负调控 Gα MoMagB 调节交配过程并参与细胞壁完整性的维持。RGS1 的翻译后蛋白水解加工和它的催化结构域的囊泡封存是下调 RGS1 功能的重要手段,同时在稻瘟病菌中形成了一条额外的和可供选择的方式调节 G 蛋白信号途径^[28]。尽管所有的 MoRGS 蛋白都参与胞内 cAMP 水平的调节,但只有 MoRgs1、MoRgs3、MoRgs4 和 MoRgs7 对于稻瘟病菌发挥完整毒力是必需的。

轮枝镰孢菌中有 6 个 RGS 蛋白:RgsA、RgsB、RgsC1、RgsC2、FlbA1 和 FlbA2。转录表达研究表明 RgsB、FlbA1 和 FlbA2 是分生孢子形成和伏马菌素(Fumonisin) B1 生物合成的负调控因子,而 RgsC1 是正调因子。此外,与 $\Delta gbb1$ 菌株相反的是, $\Delta flbA2$ 菌株的孢子萌发被显著抑制。同时, $\Delta flbA$ 和 $\Delta flbA2$ 突变株的乙烯产量减少,表明 GPCR 信号途径在调节宿主的乙烯生物合成中具有重要作用^[35]。同样的,玉米赤霉菌中有 7 个 RGS 蛋白:FgFlbA、FgFlbB、FgRgsA、FgRgsB、FgRgsB2、FgRgsC 和 FgGprK。缺失突变实验表明它们具有调控真菌营养菌丝的生长、分生孢子形状、产孢、毒素合成、有性发育和致病性等多种功能^[37]。

此外,RGS 蛋白的功能在动物病原真菌中也有报道,比如新型隐球菌 *Cryptococcus neoformans* 和白色念珠菌 *Candida albicans* 等。在新型隐球菌中,鉴定了 3 个 RGS 和 RGS 样蛋白,前期的研究发现 Crg1 对 Gpa2 和 Gpa3 有 GAP 的功能^[52-53],同时,Crg1 也是信息素响应有性生殖过程的关键调控因子^[54]。破坏 Crg1 可以使新型隐球菌中 MATα

菌株的毒力明显上升^[54]。Crg2 是一个多功能 RGS 蛋白,在信息素响应和有性生殖过程中发挥重要作用,同时也是 Gpa1-cAMP 信号途径的抑制因子^[52-53]。与 Crg2 相比,Crg3 的功能报道较少。白色念珠菌基因组中也有 5 个 RGS 蛋白编码基因,目前只有 CaSst2 的功能被鉴定,其结构和酵母的 Sst2 蛋白具有较高的相似性,它通过 G 蛋白信号途径调节有性生殖信号途径^[55]。用交配激素处理 $\Delta sst2$ 菌株会引起菌株的细胞周期停滞和形态改变,同时, $\Delta sst2$ 菌株的交配效率比野生菌株低^[55]。与其他真核生物类似,由于不同的信号途径相互串联,暗示 CaSst2 可能与白色念珠菌的致病性有关。

最近,本课题组对捕食线虫真菌的代表菌株寡孢节丛孢 *Arthrobotrys oligospora* 进行了全基因组测序^[56],分析发现该真菌的基因组中存在 7 个 RGS 蛋白的编码基因,通过同源重组技术我们已经成功敲除了 5 个 RGS 蛋白的编码基因,通过对突变菌株的表型比较发现,RGS 蛋白参与寡孢节丛孢的捕食器官形成、分生孢子的数量、菌丝发育和致病性等重要的生理过程的调控。在以后的研究中,我们将重点关注寡孢节丛孢不同 RGS 蛋白之间的相互作用,同时通过转录组和蛋白组技术等深入研究 RGS 蛋白调控的下游信号途径和相关基因。

5 总结与展望

G 蛋白信号途径是真核细胞感应外界信号并传导到细胞内部的最重要机制之一,如依赖 cAMP 的信号途径^[2]。RGS 蛋白是一个高度多样化和多功能的蛋白家族,在控制 G 蛋白信号途径中起着关键作用^[13,37]。目前,已经有 30 多种 RGS 蛋白的功能在一些重要的模式真菌中被阐明,RGS 蛋白参与调控真菌的菌丝生长、产孢、毒素/色素产生、致病性和有性生殖等重要的生理代谢过程。然而,以往的研究主要关注 RGS 蛋白的结构特性和功能,对 RGS 蛋白与 G 蛋白亚基之间的相互作用以及 G 蛋白信号途径与下游的调控因子之间的联系知之甚少。同时,一个真菌中往往存在多个 RGS 蛋白,阐明每一个 RGS 蛋白的功能以及对应的 G

蛋白信号途径之间的联系至关重要。随着基因组学、蛋白质组学和转录组学等新的学科理论和技术的发展和应用,将有助于了解 RGS 蛋白调节 G 蛋白信号的分子机制,以及 G 蛋白信号途径与下游调控因子之间的联系。总之,进一步的研究将有助于阐明 RGS 蛋白调控真菌致病性的分子机制,同时也为动植物和人类病原真菌的防控奠定了基础。

参 考 文 献

- [1] Porter MY, Koelle MR. Insights into RGS protein function from studies in *Caenorhabditis elegans*[J]. Progress in Molecular Biology and Translational Science, 2009, 86: 15-47.
- [2] Li L, Wright SJ, Krystofova S, et al. Heterotrimeric G protein signaling in filamentous fungi[J]. Annual Review of Microbiology, 2007, 61: 423-452.
- [3] Neves SR, Ram PT, Iyengar R. G protein pathways[J]. Science, 2002, 296(5573): 1636-1639.
- [4] Yu JH. Heterotrimeric G protein signaling and RGSs in *Aspergillus nidulans*[J]. Journal of Microbiology, 2006, 44(2): 145-154.
- [5] Lengeler KB, Davidson RC, D'souza C, et al. Signal transduction cascades regulating fungal development and virulence[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2000, 64(4): 746-785.
- [6] Yu JH, Keller N. Regulation of secondary metabolism in filamentous fungi[J]. Annual Review of Phytopathology, 2005, 43: 437-458.
- [7] Zhang H, Tang W, Liu K, et al. Eight RGS and RGS-like proteins orchestrate growth, differentiation, and pathogenicity of *Magnaporthe oryzae*[J]. PLoS Pathogens, 2011, 7(12): e1002450.
- [8] Dohlman HG, Song JP, Ma DR, et al. Sst2, a negative regulator of pheromone signaling in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*: expression, localization, and genetic interaction and physical association with Gpa1 (the G-protein α subunit)[J]. Molecular and Cellular Biology, 1996, 16(9): 5194-5209.
- [9] Siderovski DP, Willard FS. The GAPs, GEFs, and GDIs of heterotrimeric G-protein α subunits[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2005, 1(2): 51-66.
- [10] Shi CS, Lee SB, Sinnarajah S, et al. Regulator of G-protein signaling 3 (RGS3) inhibits G $\beta\gamma$ 2-induced inositol phosphate production, mitogen-activated protein kinase activation, and Akt activation[J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(26): 24293-24300.
- [11] Ross EM, Wilkie TM. GTPase-activating proteins for heterotrimeric G proteins: regulators of G protein signaling (RGS) and RGS-like proteins[J]. Annual Review of Biochemistry, 2000, 69(1): 795-827.
- [12] Fang WG, Scully LR, Zhang L, et al. Implication of a regulator of G protein signalling (BbRGS1) in conidiation and conidial thermotolerance of the insect pathogenic fungus *Beauveria bassiana*[J]. FEMS Microbiology Letters, 2008, 279(2): 146-156.
- [13] De Vries L, Zheng B, Fischer T, et al. The regulator of G protein signaling family[J]. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2000, 40: 235-271.
- [14] Sprang SR. G protein mechanisms: insights from structural analysis[J]. Annual Review of Biochemistry, 1997, 66: 639-678.
- [15] Tesmer JJ, Berman DM, Gilman AG, et al. Structure of RGS4 bound to AIF4-activated G α 1: stabilization of the transition state for GTP hydrolysis[J]. Cell, 1997, 89(2): 251-261.
- [16] Soundararajan M, Willard FS, Kimple AJ, et al. Structural diversity in the RGS domain and its interaction with heterotrimeric G protein α -subunits[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(17): 6457-6462.
- [17] Lan KL, Zhong H, Nanamori M, et al. Rapid kinetics of regulator of G-protein signaling (RGS) mediated G α i and G α o deactivation, G α specificity of RGS4 and RGS7[J]. Journal of Biological Chemistry, 2000, 275(43): 33497-33503.
- [18] Berman DM, Wilkie TM, Gilman AG. GAIP and RGS4 are GTPase-activating proteins for the Gi subfamily of G protein α subunits[J]. Cell, 1996, 86(3): 445-452.
- [19] Hunt TW, Fields TA, Casey PJ, et al. RGS10 is a selective activator of G α i GTPase activity[J]. Nature, 1997, 383(9596): 175-177.
- [20] Hepler JR, Berman DM, Gilman AG, et al. RGS4 and GAIP are GTPase-activating proteins for G α q and block activation of phospholipase C β by γ -thio-GTP-G α q[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997, 94(2): 428-432.
- [21] Huang LJ, Durick K, Weiner JA, et al. D-AKAP2, a novel protein kinase A anchoring protein with a putative RGS domain[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997, 94(21): 11184-11189.
- [22] Watson N, Linder ME, Druey KM, et al. RGS family members: GTPase-activating proteins for heterotrimeric G-protein α -subunits[J]. Nature, 1996, 383(6596): 1720-1725.
- [23] Druey KM, Blumer KJ, Kang VH, et al. Inhibition of G-protein-mediated MAP kinase activation by a new mammalian gene family[J]. Nature, 1996, 379(6567): 742-746.
- [24] Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, et al. The $\beta\gamma$ subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K $^{+}$ channel in heart[J]. Nature, 1987, 325(6102): 321-326.
- [25] Chasse SA, Dohlman HG. RGS proteins: G protein-coupled receptors meet their match[J]. Assay and Drug Development Technologies, 2003, 1(2): 357-364.
- [26] Ballon DR, Flanary PL, Gladue DP, et al. DEP-domain-mediated regulation of GPCR signaling responses[J]. Cell, 2006, 126(6): 1079-1093.
- [27] Burchett SA, Flanary P, Aston C, et al. Regulation of stress response signaling by the N-terminal dishevelled/EGL-10/pleckstrin domain of Sst2, a regulator of G protein signaling in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277(25): 22156-22167.

- [28] Ramanujam R, Yishi X, Liu H, et al. Structure-function analysis of Rgs1 in *Magnaporthe oryzae*: Role of DEP domains in subcellular targeting[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e41084.
- [29] Sato TK, Overduin M, Emr SD. Location, location, location: membrane targeting directed by PX domains[J]. Science, 2001, 294(5548): 1881-1885.
- [30] Ellson CD, Andrews S, Stephens LR, et al. The PX domain: a new phosphoinositide-binding module[J]. Journal of Cell Science, 2002, 115(pt 6): 1099-1105.
- [31] Seet LF, Hong W. The Phox (PX) domain proteins and membrane traffic[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2006, 1761(18): 878-896.
- [32] Yu JW, Lemmon MA. All phox homology (PX) domains from *Saccharomyces cerevisiae* specifically recognize phosphatidylinositol 3-phosphate[J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(47): 44179-44184.
- [33] Hosomi A, Kawanishi YY, Tanaka N, et al. PXA domain-containing protein Pxa1 is required for normal vacuole function and morphology in *Schizosaccharomyces pombe*[J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2008, 72(2): 548-556.
- [34] Chidiac P, Roy AA. Activity, regulation, and intracellular localization of RGS proteins[J]. Receptors Channels, 2003, 9(3): 135-147.
- [35] Mukherjee M, Kim JE, Park YS, et al. Regulators of G-protein in *Fusarium verticillioides* mediate differential host-pathogen responses on nonviable versus viable maize kernels[J]. Physiological and Molecular Plant Pathology, 2011, 12(5): 479-491.
- [36] Zheng B, Ma YC, Ostrom RS, et al. RGS-PX1, a GAP for GaS and sorting nexin in vesicular trafficking[J]. Science, 2011, 294(5548): 1939-1942.
- [37] Park AR, Cho AR, Seo JA, et al. Functional analyses of regulators of G protein signaling in *Gibberella zeae*[J]. Fungal Genetics and Biology, 2012, 49(7): 511-520.
- [38] Apanovitch DM, Slep KC, Sigler PB, et al. Sst2 is a GTPase-activating protein for Gpa1: purification and characterization of a cognate RGS-Gα protein pair in yeast[J]. Biochemistry, 1998, 37(14): 4815-4822.
- [39] Yi TM, Kitano H, Simon MI. A quantitative characterization of the yeast heterotrimeric G protein cycle[J]. Proceedings of the National academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100(19): 10764-10769.
- [40] Chasse SA, Flanary P, Parnell SC, et al. Genome-scale analysis reveals Sst2 as the principal regulator of mating pheromone signaling in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Eukaryotic Cell, 2006, 5(2): 330-346.
- [41] Versele M, de Winde JH, Thevelein JM, et al. A novel regulator of G protein in yeast, Rgs2, downregulates glucose-activation of the cAMP pathway through direct inhibition of Gpa2[J]. EMBO Journal, 1999, 18(20): 5577-5591.
- [42] Fujita A, Lord M, Hiroko T, et al. Rax1, a protein required for the establishment of the bipolar budding pattern in yeast[J]. Gene, 2004, 327(2): 161-169.
- [43] McConnell SJ, Stewart LC, Talin A, et al. Temperature-sensitive yeast mutants defective in mitochondrial inheritance[J]. Journal of Cell Biology, 1990, 111(3): 967-976.
- [44] Fisk HA, Yaffe MP. Mutational analysis of Mdm1p function in nuclear and mitochondrial inheritance[J]. Journal of Cell Science, 1997, 138(3): 485-494.
- [45] Lee BN, 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): 323-334.
- [46] Yu JH, Keller N. Regulation of secondary metabolism in filamentous fungi[J]. Annual Review of Phytopathology, 2005, 43: 437-458.
- [47] Shin KS, Park HS, Kim YH, et al. Comparative proteomic analyses reveal that FlbA down-regulates gliT expression and SOD activity in *Aspergillus fumigatus*[J]. Journal of Proteomics, 2013, 87: 40-52.
- [48] Han KH, Seo JA, Yu JH. Regulators of G-protein in *Aspergillus nidulans*: RgsA downregulates stress response and stimulates asexual sporulation through attenuation of GanB (Ga)[J]. Molecular Microbiology, 2004, 53(2): 529-540.
- [49] Lafon A, Seo JA, Han KH, et al. The heterotrimeric G-protein GanB(α)-SfaD(β)-GpgA(γ) is a carbon source sensor involved in early cAMP-dependent germination in *Aspergillus nidulans*[J]. Genetics, 2005, 171(1): 71-80.
- [50] Dean RA, Talbot NJ, Ebbole DJ, et al. The genome sequence of the rice blast fungus *Magnaporthe grisea*[J]. Nature, 2005, 434(7036): 980-986.
- [51] Liu H, Suresh A, Willard FS, et al. Rgs1 regulates multiple Ga subunits in *Magnaporthe pathogenesis*, asexual growth and thigmotropism[J]. EMBO Journal, 2007, 26(3): 690-700.
- [52] Shen G, Wang YL, Whittington A, et al. The RGS protein Crg2 regulates pheromone and cyclic AMP signaling in *Cryptococcus neoformans*[J]. Eukaryotic Cell, 2008, 7(9): 1540-1548.
- [53] Xue C, Hsueh YP, Chen L, et al. The RGS protein Crg2 regulates both pheromone and cAMP in *Cryptococcus neoformans*[J]. Molecular Microbiology, 2008, 70(2): 379-395.
- [54] Wang P, Cutler J, King J, et al. Mutation of the regulator of G protein signaling Crg1 increases virulence in *Cryptococcus neoformans*[J]. Eukaryotic Cell, 2004, 3(4): 1028-1035.
- [55] Dignard D, Whiteway M. SST2, a regulator of G-protein signaling for the *Candida albicans* mating response pathway[J]. Eukaryotic Cell, 2006, 5(1): 192-202.
- [56] Yang JK, Wang L, Ji XL, et al. Genomic and proteomic analyses of the fungus *Arthrobotrys oligospora* provide insights into nematode-trap formation[J]. PLoS Pathogens, 2011, 7: e1002179.