

环境胁迫下 HOG-MAPK 途径对真菌毒素形成的调控机制

马艳玲^{1#}, 黎铭轩^{1#}, 王梓祈¹, 廖兰¹, 郑永权², 刘阳¹

1 佛山科学技术学院 食品科学与工程学院 全国名特优新产品全程质量控制技术佛山中心, 广东 佛山 528231

2 中国农业科学院植物保护研究所 植物病虫害生物学国家重点实验室, 北京 100193

马艳玲, 黎铭轩, 王梓祈, 廖兰, 郑永权, 刘阳. 环境胁迫下 HOG-MAPK 途径对真菌毒素形成的调控机制. 生物工程学报, 2022, 38(7): 2433-2446.

MA YL, LI MX, WANG ZQ, LIAO L, ZHENG YQ, LIU Y. Mechanism of HOG-MAPK pathway in regulating mycotoxins formation under environmental stresses. Chin J Biotech, 2022, 38(7): 2433-2446.

摘 要: 真菌为了适应在生长侵染食品、饲料等农产品的过程中所面临的各种环境胁迫的考验, 包括热胁迫、氧化胁迫、渗透压胁迫、紫外胁迫等, 进化出一套高渗透性甘油促分裂原活化蛋白激酶 (high osmolarity glycerol mitogen-activated protein kinase, HOG-MAPK) 途径。该途径对真菌的生长发育、真菌毒素的产生和致病性都具有重要影响。HOG-MAPK 途径共有两个分支, 其中 SLN1 分支相比另一分支 (SHO1 分支) 具有较为敏感的渗透压胁迫感应能力, 能在高渗透和高盐浓度下进行渗透压胁迫反应。SHO1 分支参与多种信号感应传导, 比如氧化胁迫、热胁迫等。本文综述了真菌 HOG-MAPK 途径中关键基因 *sln1*、*sho1*、*stell*、*ssk2*、*pbs2* 和 *hog1* 在应对渗透压胁迫、氧化胁迫等不同环境胁迫时所发挥的功能, 说明 HOG-MAPK 途径可以响应多种环境信号, 并参与调控黄曲霉、赭曲霉等致病真菌的生长和黄曲霉毒素 (aflatoxin)、赭曲霉毒素 (ochratoxin) 等真菌毒素的产生。在不同环境胁迫下, HOG-MAPK 途径对真菌毒素调控机制的研究可为食品和饲料等农产品真菌毒素的防控提供理论基础和指导方向。

关键词: 高渗透性甘油促分裂原活化蛋白激酶 (HOG-MAPK) 途径; 真菌毒素; 环境胁迫; 食品安全

Received: January 23, 2022; **Accepted:** May 10, 2022; **Published online:** May 13, 2022

Supported by: General Project of National Natural Science Foundation of Guangdong Province, China (2022A1515010037); National Key Research and Development Program of China (2019YFC1604502)

[#]These authors contributed equally to this work

Corresponding author: LIU Yang. E-mail: liuyang@fosu.edu.cn

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目 (2022A1515010037); 国家重点研发计划 (2019YFC1604502)

Mechanism of HOG-MAPK pathway in regulating mycotoxins formation under environmental stresses

MA Yanling^{1#}, LI Mingxuan^{1#}, WANG Ziqi¹, LIAO Lan¹, ZHENG Yongquan², LIU Yang¹

¹ National Famous, Special and Excellent New Agricultural Products Whole Process Quality Control Technology Foshan Center, School of Food Science and Engineering, Foshan University, Foshan 528231, Guangdong, China

² State Key Laboratory for Biology of Plant Diseases and Insect Pests, Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China

Abstract: In order to adapt to different environmental stresses including heat stress, oxidative stress, osmotic pressure stress and ultraviolet stress in the process of growing and infecting agricultural products, fungi have developed a set of high osmolarity glycerol mitogen-activated protein kinase (HOG-MAPK) pathway to alleviate the environmental stresses. This pathway plays an important role in the growth, development, mycotoxin production and pathogenicity of fungi. There are two branches in the HOG-MAPK pathway, among which the SLN1 branch is more sensitive to osmotic stress than another branch (SHO1 branch), and is able to respond to high osmotic pressure and high salt concentration. The SHO1 branch is involved in a variety of signal transduction in response to oxidative stress and thermal stress. This paper reviews the functions of key genes *sln1*, *sho1*, *stell*, *ssk2*, *pbs2* and *hog1* in the HOG-MAPK pathway of phytopathogenic fungi in responses to different environmental stresses such as osmotic stress and oxidative stress. We show that the HOG-MAPK pathway can respond to a variety of environmental signals and is involved in regulating the growth of phytopathogenic fungi such as *Aspergillus flavus* and *Aspergillus ochraceus*, and the production of mycotoxins such as aflatoxins and ochratoxins. Understanding the mechanism of how HOG-MAPK pathway regulates mycotoxins' formation under different environmental stresses that provides a theoretical basis and guidance for the prevention and control of mycotoxins in agricultural products such as food and feed.

Keywords: high osmolarity glycerol mitogen-activated protein kinase (HOG-MAPK); mycotoxins; environmental stress; food safety

真菌毒素是真菌在食品或饲料里生长、繁衍过程中产生的代谢产物，对人类和动物都有害^[1]。真菌毒素主要源于麦角菌 (*Claviceps*)、曲霉 (*Aspergillus*)、青霉 (*Penicillium*)、镰刀菌 (*Fusarium*) 和链格孢 (*Alternaria*) 的次生代谢产物^[2-3]。食品受到真菌毒素的污染后，如果被人类食用，可能造成食用者中毒，有些真菌毒素只会对特定的器官产生毒性，有些真菌毒素甚至会造成生物体基因突变或产生致癌性。为了保证人们的健康和提高食品的安全水平，对真菌毒素

防控方面的实验研究如今越来越多^[4-5]。

植物性病原真菌感染农作物是一个复杂的过程，期间除了要遭受农作物本身的抵御外，还要面临外界环境的恶劣条件，为了在这样的状况下生存下去，病原真菌自身也进化出了一套适应系统，以应对不良环境^[6]。其中在真菌细胞中存在一条特殊信号传导途径——高渗透性甘油促分裂原活化蛋白激酶途径 (high osmolarity glycerol mitogen-activated protein kinase, HOG-MAPK)，它的作用就是帮助真菌

细胞在逆境中迅速调节自身, 加快内部调节的效率, 增强自身适应环境的能力^[7]。环境中的刺激、细胞中的激素、生长因子或者细胞因子都能够使 HOG-MAPK 途径得到激活, 这些因子或者信号将 HOG-MAPK 途径激活后, HOG-MAPK 途径能够迅速有效地使细胞的生长发育、繁殖、形态形成和对外界的应激反应得到充分的调节, 以应对热胁迫、氧胁迫、渗透压胁迫等不良环境^[8-9]。

1 HOG-MAPK 途径组成部分

HOG-MAPK 途径可以分为上游和下游两

部分 (图 1), 上游有两个感应分支, 其中两个感受器分别为基因 *sln1* 和基因 *sho1* 编码的蛋白, 发生反应时, 信号从两个感应信号的分支开始发送, 逐步输送到下游的三级激酶系统^[10]。三级激酶级联系统指的是 3 个级联激活部分 MAPKKK (包括 *ssk2*、*ssk22*、*ste11* 三个基因)→MAPKK (*pbs2* 基因)→MAPK (*hog1* 基因)。信号通过从上一级传递到下一级的方式到达系统的最底端, 再由 *hog1* 基因转导发挥各种调节、调控作用。在进行末端的信号转导时, *hog1* 又会受到丝氨酸-苏氨酸蛋白磷酸酯酶 PTC (*ptc1*、*ptc2*、*ptc3*) 和酪氨酸蛋白磷酸酯酶 PTP (*ptp2*、

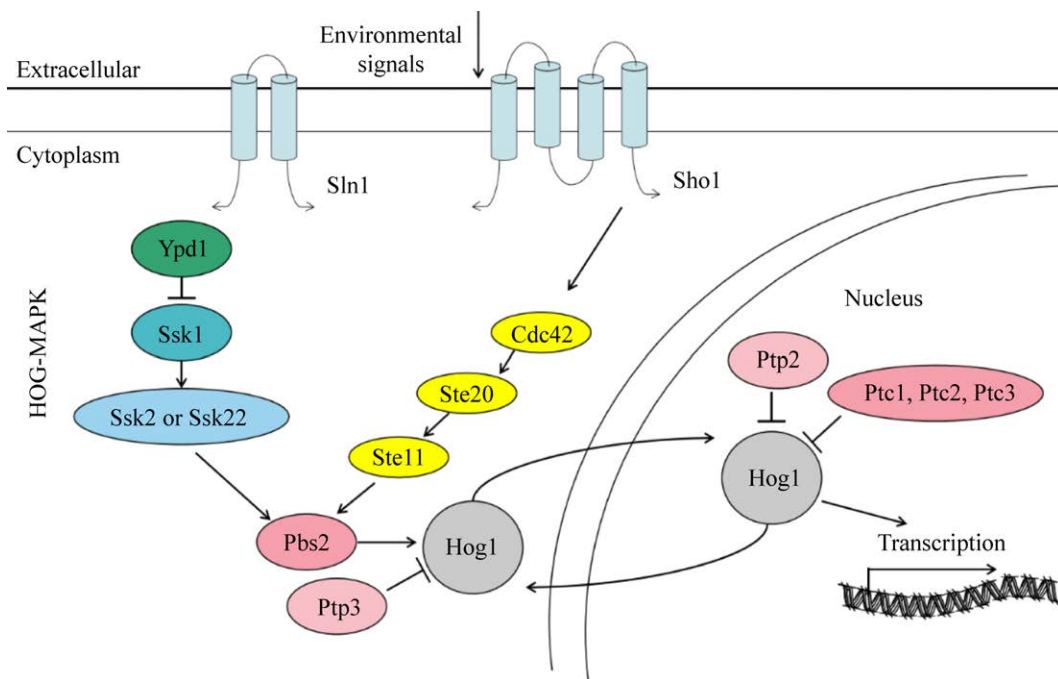


图 1 HOG-MAPK 途径的一般构成^[10]

Figure 1 General composition of the HOG-MAPK pathway^[10].

ptp3) 的负调节, 从而负反馈调控 HOG-MAPK 途径^[11-12]。

HOG-MAPK 途径上游的两个信号感受分支 Sln1 和 Sho1 在功能上看来好像是冗余的, 但其实这两个分支在不同的条件下有不同的作

用与分工。Sln1 分支对渗透压胁迫感应能力更强, 具有更大幅度的渗透压感应范围, 在一定的高渗透压和极高的盐浓度下都能正常执行功能。Sho1 分支上, 很多组成成分都是与其他途径所共同拥有的, 所以这个分支也参与了很多

其他的信号感应传导, 比如氧化胁迫、热胁迫等^[13-14]。

Sln1 分支由多个功能基因组成, 其中包括处于最前端的基因 *sln1*, *sln1* 基因编码的蛋白是一个功能强大且作用关键的感应蛋白, 参与信号转导过程中的负反馈调节^[15]。Sln1 蛋白由两个跨膜区域 (胞内组氨酸激酶结构域和接受结构域) 和一个连接区组成。Sln1 分支还包括 *ypd1* 基因、*ssk1* 基因和 *ssk2/ssk22* 基因。转移蛋白 Ypd1 和调节蛋白 Ssk1 两者共同组成一个双组分磷酸转移系统。正常环境下, 感应蛋白 Sln1 的组氨酸自身磷酸化, 磷酸基团转移到接受结构域的天冬氨酸, 然后磷酸基团转移到 Ypd1 反应调节结构域的组氨酸, 又转移到 Ssk1 或 Skn7 反应调节结构域的天冬氨酸^[16-17]。由于 Ssk1 受到来自 Ypd1 中组氨酸磷酸基团的磷酸化, 导致它无法与下游的 Ssk2/Ssk22 发生作用, 上游的信号无法传达, 反应被阻断。而在高渗透压的条件下, 感应蛋白 Sln1 的酶活性由于环境中渗透压提高受到抑制, 同时, Ypd1 和 Ssk1 去磷酸化速度加快, Ssk1 与 Ssk2/Ssk22 就能够结合成功并激活下游途径。如果 Sln1-Ypd1 被低渗透压激活, 则 HOG-MAPK 途径受抑制, 核内 Skn7 被激活通过转录基因调节细胞生理反应^[18]。

Sho1 分支由 Sho1、Ste20、Ste50、GTP 酶 Cdc42 和 Ste11 几个部分组成。其中 Sho1 为膜蛋白, 有 4 个跨膜区域、一个连接区和一个 C 末端的 SH3 结构域。Ste20 是一个 p21 激活蛋白酶, Ste50 是一个有腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 结构域的蛋白质。最新的研究发现, 膜蛋白 Sho1 与细胞间渗透压的变化没有直接的联系, 目前发现它的作用在于其 C 末端和蛋白 Ste11 结合并调节其活性, 为 Pbs2 在自身结构域上提供停泊位点^[19-21]。根据 Moran

等的研究, Msb2 也参与了细胞信号传导途径, 它是一种单跨膜蛋白, 能够与跨膜蛋白 Sho1 和 GTP 酶 Cdc42 发生作用, 不过现在还没有确切的实验证明它是否是真正的感应蛋白。研究表明, 肌动蛋白的成核与 Cdc42 有关, 这提示肌动蛋白细胞骨架可能部分参与了 HOG-MAPK 途径的信号传导过程^[22]。近几年的研究还发现, Ste50 的 SAM 结构域与 Ste11 组成性相互作用, 能够促进 Cdc42-Ste20 结合并激活 Ste11, 所以可以猜测 Ste50 是 Ste11 的辅助因子^[13,23]。

2 HOG-MAPK 途径参与的环境调控因素

植物性病原真菌暴露在多种环境条件下, 所以真菌毒素的产生受到多种环境因素的影响, 如温度、水活度、pH 值和光照^[24]。HOG-MAPK 途径是一种重要的传感器机制, 它感应环境信号做出相应的生化反应, 以适应新的生态环境, 此通路在所有真核生物中都具有保守性, 并控制细胞的增殖和应激反应。目前已确定 HOG-MAPK 途径能对真菌遇到的各种应激条件做出重要反应 (表 1), 如渗透应激、氧化应激、对水分活度、冷、热和光照的反应^[25-27]。

2.1 温度

众所周知, 温度是影响真菌毒素产生的主要环境因素, 并且对真菌的发育有很大影响。通常 HOG-MAPK 途径也参与温度变化对这些真菌的生长、产毒基因的表达和真菌毒素产生的影响。Liu 团队研究了不同温度下黄曲霉在侵染花生时黄曲霉毒素 B₁ (aflatoxin B₁, AFB₁) 合成及调控基因的表达, 发现当温度小于 20 °C 时, 花生中黄曲霉 (*Aspergillus flavus*) 生长速率较低, AFB₁ 含量最高的温度为 28 °C, 而黄曲霉在花生中生长的最适生长温度为 37 °C。

表 1 HOG-MAPK 途径对不同环境调控因子的应答

Table 1 Responses of the HOG-MAPK pathway to different environmental regulators

Regulatory factors	Fungus species	Effects	References
Temperature	<i>Aspergillus flavus</i>	The optimum growth temperature in peanut: 37 °C; the optimum toxigenic temperature in peanut: 28 °C; Transcript levels of most toxigenic genes and proteins are up-regulated at 28 °C	[28] [29]
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Heat stress signal is transduced by Sho1, Ste20, Ste50, Ste11 and Pbs2 in the HOG-MAPK signaling pathway, then activates Hog1 to regulate heat stress	[30]
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Hog1 can be activated by cold stress and participate in the regulation of growth and toxin production affected by cold stress, and its activation depends on the SLN1 branch, not the SHO1 branch	[31]
Water activity	<i>Aspergillus flavus</i>	Optimal conditions for controlling fungal growth and toxigenicity in rice with temperature <25 °C and A_w <0.80	[32]
	<i>Aspergillus ochraceus</i>	The optimum ochratoxin synthesis condition of coffee beans is 35 °C, A_w : 0.515–0.821	[35]
	<i>Aspergillus flavus</i>	The protein Sln1 in the HOG pathway was up-regulated at 0.99 A_w , and the knockout of the <i>hog1</i> gene made fungi used a decrease in toxin production and sporulation	[36]
	<i>Alternaria alternata</i>	<i>hog</i> genes in the HOG-MAPK pathway are involved in the regulation of water activity on fungal toxigenicity	[37]
Light (<i>veA/velB/laeA</i>)	<i>Aspergillus ochraceus</i>	Ultraviolet rays have a great inhibitory effect on the growth and toxicity of strains; short wavelengths (blue light, violet light) significantly inhibit ochratoxin production in strains	[39]
	<i>Aspergillus carbonarius</i>		
	<i>Aspergillus flavus</i>	Affects sporulation, UV stress tolerance and aflatoxin synthesis in strains	[40]
	<i>Beauveria bassiana</i>	<i>veA</i> gene mediates light dependence of strain conidia	[41]
	<i>Trichoderma guizhouense</i>	<i>hog1</i> is a core part of the light signaling network and controls 73.9% of differentially expressed genes regulated by blue light	[42]
Oxidative stress (<i>yap1</i>)	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>afap1</i> gene is involved in the regulation of oxidative stress and toxin production	[46]
	<i>Monilinia fructicola</i>	<i>mfap1</i> gene positively regulates the oxidative stress and toxin production	[48]
	<i>Glarea lozoyensis</i>	<i>glyap1</i> gene positively regulates the oxidative stress and secondary metabolites production	[49]
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	In HOG-MAPK pathway, Hog1 is stably phosphorylated through the Pbs2 pathway and is involved in anti-oxidative stress	[50]
Osmotic pressure (<i>hog1</i>)	<i>Penicillium nordicum</i>	The strains have good growth and toxigenic ability under different NaCl concentrations	[53]
	<i>Aspergillus ochraceus</i>	With the increase of NaCl concentration, the growth, toxin production and related genes (such as <i>aootA</i>) of the strain were significantly inhibited	[54]
	<i>Aspergillus carbonarius</i>		
	<i>Penicillium nordicum</i>		

与 37 °C 相比, 42 °C 时黄曲霉毒素的合成途径基因 (*aflA*、*aflB*、*aflU* 等主要的合成基因) 下调^[28]。Bai 等发现, 黄曲霉中位于次级代谢基因簇中的 29 种蛋白质在 28 °C 和 37 °C 下有差异表达, 其中在 28 °C 时大多数基因和蛋白质转录水平均偏高^[29]。真菌的生长产毒会受到温度胁迫的影响, 而 HOG-MAPK 途径中多个组分都可能参与该胁迫反应过程, Winkler 等发现, 酿酒酵母 (*Saccharomyce cerevisiae*) 中热胁迫信号是通过 HOG-MAPK 信号通路中 Sho1、Ste20、Ste50、Ste11 和 Pbs2 进行转导, 再激活 Hog1, 从而进行热胁迫的调控^[30]。Ji 等发现, 烟曲霉 (*A. fumigatus*) 中 Hog1 能被冷胁迫激活, 参与冷胁迫影响的生长产毒等的调控, 且其激活依赖于 SLN1 分支, 而不是 SHO1 分支^[31]。上述研究都指出, 高温胁迫改变了菌丝的发育和形态, 抑制了菌株的萌发、生长和产毒, 而低温胁迫对病原真菌生长产毒等影响的研究却鲜有报道, 在实际农业生产中, 高温虽然能抑制病原真菌的活动, 但是也会损害农作物, 低温是一个既能降低微生物活性又能在一定程度上保持农作物营养成分的条件, 对病原真菌在低温胁迫中的调控机理进行研究, 将有利于农作物的生产与贮藏技术的发展。

2.2 水分活度

水分活度 (water activity, A_w) 是影响真菌生长和真菌毒素产生的关键因素之一, 水分活度是衡量食品水分含量的重要指标。通常, 与低水活度食品相比, 高水活度的食品更容易受真菌侵染从而发霉变质。Liu 团队发现, 低温 (小于 25 °C) 和低水分活度 ($A_w < 0.80$) 有助于控制水稻中黄曲霉出现和黄曲霉毒素的产生, 精米中 AFB₁ 的含量在 33 °C 和 A_w 0.96 时达到最大值^[32]。Zhang 等发现, 随着水分活度的升高, 细胞外水解酶的分泌增加, 表明细胞外水解酶可

能在黄曲霉毒素生物合成的水分活度诱导中起关键作用^[33]。Rybecky 等发现镰刀菌 (*Fusarium meridionale*) 在大豆中产脱氧雪腐镰刀菌烯醇的最适条件为 25 °C 和 A_w 0.96^[34]。Estrada-Bahena 等发现, 咖啡豆在 35 °C 下的最佳赭曲霉毒素 (Ochratoxin A, OTA) 合成水活度条件为 A_w 0.515–0.821, 结果表明在咖啡豆储存期间通过调节 A_w 能控制赭曲霉毒素的形成并保持咖啡豆物理特性^[35]。在 A_w 0.99 条件下黄曲霉 HOG-MAPK 途径中蛋白 Sln1 转录水平发生上调, *afsakA* (*hog1*) 基因的敲除会使黄曲霉对水分胁迫高度敏感, 并引起产毒和产孢量下降, 说明 HOG-MAPK 途径中 Sln1 和 Hog1 都参与黄曲霉中影响生长产孢产毒的水分胁迫调控^[36]。Graf 等发现, 互生交链孢霉 (*Alternaria alternata*) 中 *aahog* 基因的失活阻断了真菌毒素格链孢酚的合成, 且该合成过程依赖于水分活度的调节^[37], 即互生交链孢霉 HOG-MAPK 途径中的 *hog* 基因参与了水分活度对真菌产毒的调控。总的来说, 在粮食和饲料原料储存过程中, 水分活度是影响真菌毒素产生的重要因素, 了解水分活度对真菌毒素的调控机理, 有利于粮食及饲料原料中真菌毒素的防控。

2.3 光照

HOG-MAPK 途径也参与光照应激的反应, VeA 是丝绒家族 (velvet family) 中一种关键的蛋白, 介导光来调节丝状真菌的发育和次生代谢, 尤其是曲霉^[38]。光照是赭曲霉 (*A. ochraceus*) 生长和 OTA 产生的关键影响因子, Liu 团队发现紫外线对赭曲霉和炭黑曲霉 (*A. carbonarius*) 的生长与产毒都有极大的抑制作用, 短波长 (蓝色、紫色) 显著抑制两种真菌中赭曲霉毒素的产生, 而白色光仅对赭曲霉表现出抑制作用^[39]。Park 团队发现丝绒家族调节因子在黄曲霉中起着维持基本产孢量与产 AFB₁ 量以及增强紫外

线胁迫耐受性的作用^[40]。Wang 等发现, VeA 在白僵菌 (*Beauveria bassiana*) 中枢发育通路中调控关键激活因子基因, 介导分生孢子的光依赖性, 并在白僵菌的环境耐受性中发挥积极作用^[41]。HOG-MAPK 途径中存在对参与光照调控真菌生长产毒的基因, Yu 团队发现贵州木霉 (*Trichoderma guizhouense*) 中 Hog1 是光信号网络的核心部分, 控制着 73.9% 受蓝光调控的差异表达基因, 表明 HOG-MAPK 途径参与大部分蓝光调控贵州木霉的生理活动^[42]。Yu 等发现, 在构巢曲霉 (*A. nidulans*) 中 HOG-MAPK 途径中的 *sakA* (*hog1*) 基因参与红光调控及其应激信号传导^[43]; 互生交链孢霉中光敏色素编码因子 FphA 存在于 HOG-MAPK 途径的枢纽内, 且发现互生交链孢霉中 *hogA* 基因的高渗透压应激反应部分受 *fphA* 的调控, *fphA* 的缺失会减少真菌的产毒量^[44]。综上所述, 在各种真菌物种中, VeA 丝绒蛋白介导光照参与了真菌的生长、发育和次生代谢的调控, 也参与介导光照的 HOG-MAPK 途径对真菌毒素的调控反应。

2.4 氧化应激

真菌通常会通过保守的真核信号通路 (如 HOG-MAPK 信号途径) 和转录因子 (如酵母的氧化敏感转录因子 Yap1) 来应对环境中的氧化应激, Yap1 及其在丝状真菌中的直系同源物是耐受氧化应激的核心因素^[45]。Liu 团队发现黄曲霉中亮氨酸拉链 (bZIP) 转录因子 Afap1 在黄曲霉氧化应激和黄曲霉毒素产生的调控中发挥关键作用^[46]。Yu 等发现转录因子 Yap1 的同源物 Mfap1 会上调桃褐腐菌 (*Monilinia fructicola*) 中氧化还原和产毒能力相关的基因表达水平^[47]。Davide 等发现当 H₂O₂ 增加时, 其诱导的氧化应激会抑制层生镰刀菌 (*F. proliferatum*) 和顶腐病菌 (*F. subglutinans*) 的生长和减少串珠菌素 (moniliformin, MON) 和伏马菌素 (fumonisins,

FBs) 产量^[48]。Dong 等发现了 *Glarea lozoyensis* 中 Glyap1 参与氧化还原反应和纽莫康定 B₀ (pneumocandin B₀, 一种天然抗真菌药物) 合成相关基因的调控, 且 *glyap1* 突变体的纽莫康定 B₀ 产量比野生型有所上升^[49]。HOG-MAPK 途径能在真菌遇到氧化应激时做出重要反应, Bilsland 等发现在酿酒酵母的氧化应激反应中, 在应激信号通过 Pbs2 部分后, 位于末端的 Hog1 蛋白发生稳定的双重磷酸化, 意味着其被氧化应激信号激活, 从而发生氧化应激的调控反应^[50]。Lee 等发现 H₂O₂ 在细胞质中通过激活 Hog1 来引起酿酒酵母的氧化应激反应^[51]。*yap1* 同源基因调节真菌的营养发育、次生代谢和产毒等细胞活动, 可感应氧化化合物引起的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平变化及对氧化应激进行调控^[52]。

2.5 渗透压

多种信号级联途径通过激活生物合成基因在真菌毒素的产生中起着重要作用, 而增加 NaCl 的用量, 导致高渗透压胁迫, 激活 HOG-MAPK 途径, 其中 Hog1 是 HOG-MAPK 途径内一个重要的渗透压转录因子。Sonjak 等发现, 青霉 (*P. nordicum*) 在不同 NaCl 浓度下都生长良好并产生较高水平的赭曲霉毒素, 这种真菌主要出现在富含 NaCl 的干腌肉或奶酪中^[53]。Liu 团队发现 NaCl 和葡萄糖的浓度对赭曲霉、炭黑曲霉和 *P. nordicum* 的发育、产毒能力以及产毒基因的激活均有影响。随着 NaCl 浓度的增加, 真菌的生长也受到显著抑制, 赭曲霉毒素的产量降低, 而 Hog1 的磷酸化水平增加。高糖浓度中赭曲霉毒素的产量也降低, 但对 Hog1 磷酸化的影响较小, 即 Hog1 对糖浓度变化的敏感度较小^[54]。Furukawa 等发现, 酿酒酵母的渗透压胁迫调控是由 SHO1 和 SLN1 两条分支参与的, 但构巢曲霉的 HOG-MAPK 途径在渗透压胁

迫下仅会被双组分信号途径 (即 SLN1 分支) 激活^[55]。这些研究结果将有利于设计防控策略以防止赭曲霉毒素在富含糖或 NaCl 的食品上积累, 有利于实现谷物、水果和干腌火腿等生产过程中抑制赭曲霉毒素的产生。

3 不同环境胁迫下 HOG-MAPK 途径中重要基因蛋白的功能

3.1 SHO1 分支

3.1.1 Sho1

Sho1 是 HOG-MAPK 途径上游感应分支 SHO1 的一个重要感应膜蛋白, Sho1 感应器在不同类别的真菌细胞中会发挥不同的作用^[56]。Sho1 通过 Ste11 激活 Pbs2 和 Hog1 来调节甘油合成等应激反应^[57]。在酿酒酵母中, Sho1 不仅参与渗透压胁迫, 还有助于过氧化氢的适应 (氧化胁迫); 在白色念珠菌 (*Candida albicans*) 应对渗透压胁迫中, Sho1 起着次要作用, 但在对氧化应激和细胞壁干扰物的反应中起主导作用; Sho1 突变体对特异性抗真菌的药物、二碳酰亚胺和苯基吡咯敏感, 表明其可能作为抗真菌靶点^[58-59]。张楠等通过对胶孢炭疽菌 (*Colletotrichum gloeosporioides*) 中 *sho1* 基因的克隆, 得到了 *sho1* 的同源基因 *cgSho1*, 通过对 *cgSho1* 敲除突变体生长状况、性状、抗胁迫水平的观察发现, 敲除突变体比野生型生长更加缓慢, 菌丝数量较少, 孢子的生产数量明显下降, 同时应对氧化胁迫和渗透压胁迫的能力下降。这表明, *cgSho1* 基因或者是同源 *sho1* 基因参与调控了胶孢炭疽菌的生长发育、孢子产量、氧化应激反应、渗透压应激反应^[60-61]。

3.1.2 Ste11 (MAPKKK)

Ste11 为 HOG-MAPK 途径 SHO1 分支中 MAPKKK 级联, 负责真菌高渗透压胁迫、繁殖和生长的信号传递, 在特定刺激下激活 Ste11

会诱发特定的调节反应。在 SHO1 途径中一般是通过 Ste50 和 MAPKKK Ste11 来激活 Pbs2 和 Hog1 进行渗透压应激调节^[62]。Ste11 通常会通过其 SAM 区域与 Ste50 特异性结合成 Ste50-Ste11 聚合物, 该聚合物在响应交配信息素、氮源和高渗透压胁迫信号过程中有至关重要的作用。Ste11 磷酸化只会高渗透压应激时产生, 但仅有 Ste50-Ste11 和 Ste11 单独的磷酸化是不能完全激活 HOG-MAPK 途径的^[63]。调控 Ste11 的激活和运行是一个复杂的过程, 需要其 N 端调控区与包括 Ste50 在内不同蛋白的相互作用。Ste50 作为一个适配蛋白, 将 Cdc42-Ste20 复合物连接到 Ste11, 从而调节 Ste11^[64]。

3.2 SLN1 分支

3.2.1 Sln1

HOG-MAPK 途径的 SLN1 分支是由磷酸转移系统控制的。Sln1 是 SLN1 分支的传感器, 在渗透胁迫中起着重要作用。在酿酒酵母中, ScSln1 是唯一的组氨酸激酶, 显著影响着酵母对渗透胁迫的适应能力, 其缺失会导致通路过表达, 从而降低酵母的生存能力^[65]。在白色念珠菌中, *sln1* 的缺失不会致死, 但会减少菌丝的形成并减弱菌株的毒性。在稻瘟病菌 (*Magnaporthe oryzae*) 中, 敲除 *moSln1* 增加了菌株对渗透压和氧化应激的敏感性, 并失去致病性^[66]。酿酒酵母中上游 Sln1-Ypd1 传感器的相互作用动力 (交联和解离速率常数) 会激活基础通路并增强渗透压调控基因 (如 *hog1*) 表达水平, 进而影响渗透压适应能力^[67]。烟曲霉 SLN1 分支的感受器 TcsB 对菌株在生长发育、抗氧化应激和抗渗透压应激方面无明显影响作用^[59]。

3.2.2 Ssk2 (MAPKKK)

酵母 HOG-MAPK 途径调节渗透压应激时依赖于丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) Hog1 级联反应, 该级联反应包括 MAPKKKs 的 Ssk2/Ssk22

和 Ste11, 它们汇聚在 MAPKK Pbs2 周围。黄云艳等以禾谷镰刀菌 (*F. graminearum*) HOG-MAPK 途径上 3 个激酶级联 FgSsk2、FgPbs2、FgHog1 以及麦角甾醇合成调控转录因子 FgSR 为研究对象, 发现在戊唑醇处理下, 与野生型菌株相比, 激酶单敲突变体 $\Delta FgSsk2$ 、 $\Delta FgPbs2$ 、 $\Delta FgHog1$ 中 FgSR 的磷酸化水平减弱, 去磷酸化水平显著增强, 说明在禾谷镰刀菌中戊唑醇处理条件下, HOG-MAPK 途径上的激酶级联 FgSsk2、FgPbs2、FgHog1 会通过磷酸化转录因子 FgSR 来调控麦角甾醇合成基因的表达^[68-69]。

灰霉菌 (*Botrytis cinerea*) 中 *ssk2/ssk22* 和 *pbs2* 基因负责调节真菌营养分化、毒性和对渗透压和氧化应激的适应能力^[70]; 在构巢曲霉中, 渗透压应激或氧化应激信号明显地通过 Pbs2 与 Ssk2 将磷酸化传递到 Hog1; 调节白僵菌多种应激反应的 HOG-MAPK 途径是通过下游 Ssk2、Pbs2 和 Hog1 的磷酸化激活的, Ssk2 可作为 Hog1 级联反应的节点, 从而与其他应激反应途径相互作用, 如白僵菌中与 HOG-MAPK 途径相互作用的细胞壁完整性调控途径^[71-72]。

3.3 Pbs2 (MAPKK)

Pbs2 为 HOG-MAPK 途径两个分支 (SHO1 和 SLN1) 的汇合点, 是激活 Hog1 并放大胁迫信号的唯一通路。Pbs2 与 Hog1 的突变体通常具有相似的表型, 与 Hog1 类似, Pbs2 已被证明参与酵母的多种应激反应 (如渗透压应激和氧化应激)。Pbs2 也参与了生长发育的调控, *pbs2* 的突变体在不同条件下的菌丝发育能力都有增强^[69]。Wang 等证明了 *pbs2* 基因在致病茵莱氏绿僵菌 (*Metarhizium rileyi*) 的菌落形态、分生孢子、胁迫反应和微菌核发育中起重要作用^[73]。Ross 等证明了 HOG-MAPK 途径中 *pbs2* 的过表达会降低有氧情况下分生孢子的抗逆性^[74]。烟曲霉、酿酒酵母、白色念珠菌和构巢曲霉等

的 *pbs2* 突变体对渗透压胁迫和氧化胁迫的敏感性均高于野生型亲本菌株, 且基因生物信息学分析表明在真菌中 *pbs2* 具有保守性^[59]。

3.4 Hog1 (MAPK)

Hog1 是第一个被发现能传递渗透胁迫信号的 MAPK, 也是在真菌中最具特征的 MAPKs 之一。它是核心级联反应的关键 MAPK, 控制菌株的转录、翻译、运输和细胞周期适应胁迫^[75]。李坡和 Herrero-De-Dios 等在玉米大斑病菌 (*Setosphaeria turcica*) HOG-MAPK 级联途径中 *sthog1* 基因的功能研究中发现, *sthog1* 基因敲除突变体对渗透压胁迫更敏感, 原因是菌丝细胞内甘油积累量下降; *sthog1* 基因负调控菌丝生长和菌株对杀菌剂 (咯菌腈、异菌脲) 的耐受性, 但正调控分生孢子发育, 并且参与细胞壁的完整性调控; 该研究还发现 *hog1* 基因突变对植物病原真菌分生孢子产生的影响以及真菌致病性的影响具有多样性^[76-77]。

Liu 等发现白僵菌敲除 *bbhog1* 突变体对高渗透压敏感性增加。在经过紫外线的处理后, $\Delta Bbhog1$ 对紫外线胁迫敏感性增加, 其孢子萌发率显著降低, 表明该基因也与紫外线胁迫的调节相关。同时, 研究还表明该基因与菌株毒性有关联, 相比野生型, 突变株 $\Delta Bbhog1$ 的产毒基因表达水平和产毒量明显降低^[71,78]。Degols 等发现 MAPK 基因 *hog1* 的敲除使酵母菌在高渗透压的条件下失去生长能力, 具有渗透压敏感的表型^[79-80]。Silva 等研究发现, *hog1* 参与了 HOG-MAPK 途径诱导的氧化胁迫的调节作用, 而酵母中与 *hog1* 同源的 Sty1MAPK 途径除了对高渗透压胁迫条件作出反应, 还可以对其他的胁迫条件作出反应如: 氧化、紫外线和高温等逆境条件^[81]。在哈茨木霉 (*Trichodema harzianum*) 中克隆了与酵母同源的 *hog1*, 发现该基因参与了高渗透压、温度、酸性 pH、氧化应激和营养

等胁迫反应的调控^[82-83]。从前人的研究看出, HOG-MAPK 途径上的 *hog1* 基因与许多胁迫(氧化、渗透压、紫外线、重金属、柠檬酸和热胁迫)都有关,说明 HOG-MAPK 途径上的 *hog1* 基因在环境胁迫下具有重要的调节作用。

4 结论

HOG-MAPK 途径可以使得真菌在受到外界压力时具有一定的抗压能力,通路上有着许多功能强大的基因,这些基因有时单独工作,有时一起完成任务,它们都有着各自的分工,当在受到相应的应激信号时就会发挥作用。*sho1* 基因对真菌营养生长、分生孢子产量、致病性和氧化胁迫有重要调节作用;*pbs2* 基因参与应对高渗透压环境;*hog1* 基因在真菌抵御环境应激中发挥重要作用,对其生长发育、产孢能力和细胞壁的完整有着至关重要的作用。目前,我们深入研究了 HOG-MAPK 途径上的一些功能基因,也有很多基因没有进行实验探讨,HOG-MAPK 途径还有很大的研究空间。基于本综述中环境胁迫因子的研究现状,在谷物粮食收获前后可以采取从低温和高糖或高盐腌制等角度设计的防控策略来防止真菌毒素的积累。

HOG-MAPK 途径在酵母中的研究目前已经取得许多进展,然而在其他病原真菌中该通路仍有保守性低的基因,这些在真菌中保守性低的基因导致了不同菌属间的 HOG-MAPK 途径存在差异,这些基因的功能作用还有待被进一步揭示。HOG-MAPK 途径是一个复杂的网络,由大量相互作用的蛋白质组成,这些蛋白质对不断变化的环境进行处理和响应。关于在 HOG-MAPK 途径中不同的蛋白质如何相互作用、如何产生定量不同的信号以及下游基因表达如何识别解析不同的信号,目前的认识是有限的。此外,仅使用分子生物学技术无法获得

全面的认知,因为分子生物学无法提供在系统层面上分子和细胞相作用关系的详细动态数据。而系统生物学采用整体视角的方法,将计算建模和高通量 DNA 微阵列或蛋白质芯片技术与分子生物学技术相结合,专注于生物系统内的复杂相互作用。这种方法可以更全面地理解 HOG-MAPK 途径的功能,而了解 HOG-MAPK 途径的各种功能有助于我们更好地理解其在致病机制中的作用,并有助于识别抑制病原真菌新试剂的潜在靶点,以达到控制真菌毒素产生的目的,为保障食品安全问题提供一条新思路。

REFERENCES

- [1] Paula Alvito, Jonathan Barcelo, Johan De Meester, 等. 消减食品加工过程中的真菌毒素: 来自欧洲和东南亚的经验分享. 粮油食品科技, 2021, 29(6): 46-58.
Alvito P, Barcelo J, De Meester J, et al. Mitigation of mycotoxins during food processing: sharing experience among Europe and south east Asia. Sci Technol Cereals Oils Foods, 2021, 29(6): 46-58 (in Chinese).
- [2] Eskola M, Altieri A, Galobart J. Overview of the activities of the European Food Safety Authority on mycotoxins in food and feed. World Mycotoxin J, 2018, 11(2): 277-289.
- [3] Assunção R, Viegas S. Mycotoxin exposure and related diseases. Toxins, 2020, 12(3): 172.
- [4] Ogunade IM, Martinez-Tupia C, Queiroz OCM, et al. Silage review: mycotoxins in silage: occurrence, effects, prevention, and mitigation. J Dairy Sci, 2018, 101(5): 4034-4059.
- [5] Nešić K, Habschied K, Mastanjević K. Possibilities for the biological control of mycotoxins in food and feed. Toxins, 2021, 13(3): 198.
- [6] Köhler JR, Hube B, Puccia R, et al. Fungi that infect humans. Microbiol Spectr, 2017, 5(3).
- [7] Román E, Correia I, Prieto D, et al. The HOG MAPK pathway in *Candida albicans*: more than an osmosensing pathway. Int Microbiol, 2020, 23(1): 23-29.
- [8] 陆信曜, 诸葛斌, 宗红, 等. 产甘油假丝酵母 HOG 途径应答研究进展. 中国科学: 生命科学, 2019, 49(5): 585-594.
Lu XY, Zhuge B, Zong H, et al. Advances in the HOG

- pathway of *Candida glycerinogenes*. *Sci Sin Vitae*, 2019, 49(5): 585-594 (in Chinese).
- [9] 王荣斌, 赵天宇, 卓俊林, 等. 巴斯德毕赤酵母 MAPK/HOG 信号通路的分子互作研究. *生物学杂志*, 2020, 37(3): 7-11.
Wang RB, Zhao TY, Zhuo JL, et al. The interactions of MAPK/HOG signal pathway factors in *Pichia pastoris*. *J Biol*, 2020, 37(3): 7-11 (in Chinese).
- [10] 刘帅, 陈晨. 病原真菌中 MAPK 信号通路的研究进展. *湖南农业科学*, 2017(11): 119-122.
Liu S, Chen C. Advances in MAPK signaling pathway in pathogenic fungi. *Hunan Agric Sci*, 2017(11): 119-122 (in Chinese).
- [11] Pelet S, Rudolf F, Nadal-Ribelles M, et al. Transient activation of the HOG MAPK pathway regulates bimodal gene expression. *Science*, 2011, 332(6030): 732-735.
- [12] Vázquez-Ibarra A, Rodríguez-Martínez G, Guerrero-Serrano G, et al. Negative feedback-loop mechanisms regulating HOG- and pheromone-MAPK signaling in yeast. *Curr Genet*, 2020, 66(5): 867-880.
- [13] Nishimura A, Yamamoto K, Oyama M, et al. Scaffold protein Ahk1, which associates with Hkr1, Sho1, Ste11, and Pbs2, inhibits cross talk signaling from the Hkr1 osmosensor to the Kss1 mitogen-activated protein kinase. *Mol Cell Biol*, 2016, 36(7): 1109-1123.
- [14] Jamalzadeh S, Pujari AN, Cullen PJ. A Rab escort protein regulates the MAPK pathway that controls filamentous growth in yeast. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22184.
- [15] Stojanovski K, Ferrar T, Benisty H, et al. Interaction dynamics determine signaling and output pathway responses. *Cell Rep*, 2017, 19(1): 136-149.
- [16] 陈杰. 环境因子介导干腌火腿丝状真菌产赭曲霉毒素 A 的调控机制[D]. 杭州: 浙江工商大学, 2018.
Chen J. Environmental factors mediate the regulatory mechanism of ochratoxin A in dry cured ham filamentous fungi[D]. Hangzhou: Zhejiang Gongshang University, 2018 (in Chinese).
- [17] Wang X, Li HY, Liu Y, et al. Velvet antler methanol extracts (MEs) protects against oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* by SKN-1. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109668.
- [18] Ren WC, Liu N, Yang YL, et al. The sensor proteins BcSho1 and BcSln1 are involved in, though not essential to, vegetative differentiation, pathogenicity and osmotic stress tolerance in *Botrytis cinerea*. *Front Microbiol*, 2019, 10: 328.
- [19] Perez-Nadales E, Di Pietro A. The transmembrane protein Sho1 cooperates with the mucin Msb2 to regulate invasive growth and plant infection in *Fusarium oxysporum*. *Mol Plant Pathol*, 2015, 16(6): 593-603.
- [20] Qi XY, Zhou S, Shang XG, et al. VdSho1 regulates growth, oxidant adaptation and virulence in *Verticillium dahliae*. *J Phytopathol*, 2016, 164(11-12): 1064-1074.
- [21] Velázquez-Zavala N, Rodríguez-González M, Navarro-Olmos R, et al. Ineffective phosphorylation of mitogen-activated protein kinase Hog1p in response to high osmotic stress in the yeast *Kluyveromyces lactis*. *Eukaryot Cell*, 2015, 14(9): 922-930.
- [22] Moran KD, Kang H, Araujo AV, et al. Cell-cycle control of cell polarity in yeast. *J Cell Biol*, 2019, 218(1): 171-189.
- [23] Sharmeen N, Sulea T, Whiteway M, et al. The adaptor protein Ste50 directly modulates yeast MAPK signaling specificity through differential connections of its RA domain. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(6): 794-807.
- [24] Beyer R, Jandric Z, Zutz C, et al. Competition of *Candida glabrata* against *Lactobacillus* is Hog1 dependent. *Cell Microbiol*, 2018, 20(12): e12943.
- [25] Fernandes ÉKK, Rangel DEN, Braga GUL, et al. Tolerance of entomopathogenic fungi to ultraviolet radiation: a review on screening of strains and their formulation. *Curr Genet*, 2015, 61(3): 427-440.
- [26] Bersching K, Jacob S. The molecular mechanism of fludioxonil action is different to osmotic stress sensing. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(5): 393.
- [27] Mo SR, Qian Y, Zhang WJ, et al. Mitogen-activated protein kinase action in plant response to high-temperature stress: a mini review. *Protoplasma*, 2021, 258(3): 477-482.
- [28] Liu X, Guan XL, Xing FG, et al. Effect of water activity and temperature on the growth of *Aspergillus flavus*, the expression of aflatoxin biosynthetic genes and aflatoxin production in shelled peanuts. *Food Control*, 2017, 82: 325-332.
- [29] Bai Y, Wang S, Zhong H, et al. Integrative analyses reveal transcriptome-proteome correlation in biological pathways and secondary metabolism clusters in *A. flavus* in response to temperature. *Sci Reports*, 2015, 5: 14582.
- [30] Winkler A, Arkind C, Mattison CP, et al. Heat stress activates the yeast high-osmolarity glycerol mitogen-activated protein kinase pathway, and protein tyrosine

- phosphatases are essential under heat stress. *Eukaryot Cell*, 2002, 1(2): 163-173.
- [31] Ji YJ, Yang F, Ma DM, et al. HOG-MAPK signaling regulates the adaptive responses of *Aspergillus fumigatus* to thermal stress and other related stress. *Mycopathologia*, 2012, 174(4): 273-282.
- [32] Lv C, Jin J, Wang P, et al. Interaction of water activity and temperature on the growth, gene expression and aflatoxin production by *Aspergillus flavus* on paddy and polished rice. *Food Chem*, 2019, 293: 472-478.
- [33] Zhang F, Zhong H, Han XY, et al. Proteomic profile of *Aspergillus flavus* in response to water activity. *Fungal Biol*, 2015, 119(2-3): 114-124.
- [34] Rybecky AI, Chulze SN, Chiotta ML. Effect of water activity and temperature on growth and trichothecene production by *Fusarium meridionale*. *Int J Food Microbiol*, 2018, 285: 69-73.
- [35] Estrada-Bahena EB, Salazar R, Ramírez M, et al. Influence of water activity on physical properties, fungal growth, and ochratoxin A production in dry cherries and green-coffee beans. *J Food Process Preserv*, 2022, 46(2): e16226.
- [36] 郭珍妮. 水分胁迫对黄曲霉生长和产毒影响的初步研究[D]. 福州: 福建农林大学, 2015.
Guo ZN. Effect of water stress on growth and aflatoxin production of *Aspergillus flavus*[D]. Fuzhou: Fujian Agriculture and Forestry University, 2015 (in Chinese).
- [37] Graf E, Schmidt-Heydt M, Geisen R. HOG MAP kinase regulation of alternariol biosynthesis in *Alternaria alternata* is important for substrate colonization. *Int J Food Microbiol*, 2012, 157(3): 353-359.
- [38] Sarikaya Bayram O, Bayram O, Valerius O, et al. LaeA control of velvet family regulatory proteins for light-dependent development and fungal cell-type specificity. *PLoS Genet*, 2010, 6(12): e1001226.
- [39] Zhang HY, Wang G, Yang QL, et al. Effects of light on the ochratoxigenic fungi *Aspergillus ochraceus* and *A. carbonarius*. *Toxins*, 2021, 13(4): 251.
- [40] Eom TJ, Moon H, Yu JH, et al. Characterization of the velvet regulators in *Aspergillus flavus*. *J Microbiol*, 2018, 56(12): 893-901.
- [41] Wang DY, Tong SM, Guan Y, et al. The velvet protein VeA functions in asexual cycle, stress tolerance and transcriptional regulation of *Beauveria bassiana*. *Fungal Genet Biol*, 2019, 127: 1-11.
- [42] Li YF, Sun TT, Guo DG, et al. Comprehensive analysis of the regulatory network of blue-light-regulated conidiation and hydrophobin production in *Trichoderma guizhouense*. *Environ Microbiol*, 2021, 23(10): 6241-6256.
- [43] Yu ZZ, Armant O, Fischer R. Fungi use the SakA (HogA) pathway for phytochrome-dependent light signalling. *Nat Microbiol*, 2016, 1: 16019.
- [44] Igbalajobi O, Yu ZZ, Fischer R. Red- and blue-light sensing in the plant pathogen *Alternaria alternata* depends on phytochrome and the white-collar protein LreA. *mBio*, 2019, 10(2): e00371-e00319.
- [45] Simaan H, Lev S, Horwitz BA. Oxidant-sensing pathways in the responses of fungal pathogens to chemical stress signals. *Front Microbiol*, 2019, 10: 567.
- [46] Guan XL, Zhao YJ, Liu X, et al. The bZIP transcription factor Afap1 mediates the oxidative stress response and aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus flavus*. *Rev Argent Microbiol*, 2019, 51(4): 292-301.
- [47] Yu PL, Wang CL, Chen PY, et al. YAP1 homologue-mediated redox sensing is crucial for a successful infection by *Monilinia fructicola*. *Mol Plant Pathol*, 2017, 18(6): 783-797.
- [48] Davide F, Valentina S, Francesca V, et al. Influence of H₂O₂-induced oxidative stress on *in vitro* growth and moniliformin and fumonisins accumulation by *Fusarium proliferatum* and *Fusarium subglutinans*. *Toxins*, 2021, 13(9): 653.
- [49] Dong Y, Zhang L, Zhang WT, et al. Glyap1 regulates pneumocandin B₀ synthesis by controlling the intracellular redox balance in *Glarea lozoyensis*. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(18): 6707-6718.
- [50] Bilsland E, Molin C, Swaminathan S, et al. Rck1 and Rck2 MAPKAP kinases and the HOG pathway are required for oxidative stress resistance. *Mol Microbiol*, 2004, 53(6): 1743-1756.
- [51] Lee YM, Kim E, An J, et al. Dissection of the HOG pathway activated by hydrogen peroxide in *Saccharomyces cerevisiae*. *Environ Microbiol*, 2017, 19(2): 584-597.
- [52] Mendoza-Martínez AE, Cano-Domínguez N, Aguirre J. Yap1 homologs mediate more than the redox regulation of the antioxidant response in filamentous fungi. *Fungal Biol*, 2020, 124(5): 253-262.
- [53] Sonjak S, Ličen MA, Frisvad JC, et al. Salting of dry-cured meat-a potential cause of contamination with the ochratoxin A-producing species *Penicillium nordicum*. *Food Microbiol*, 2011, 28(6): 1111-1116.
- [54] Wang Y, Yan H, Neng J, et al. The influence of NaCl

- and glucose content on growth and ochratoxin A production by *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus carbonarius* and *Penicillium nordicum*. *Toxins*, 2020, 12(8): 515.
- [55] Furukawa K, Hoshi Y, Maeda T, et al. *Aspergillus nidulans* HOG pathway is activated only by two-component signalling pathway in response to osmotic stress. *Mol Microbiol*, 2005, 56(5): 1246-1261.
- [56] Tatebayashi K, Yamamoto K, Nagoya M, et al. Osmosensing and scaffolding functions of the oligomeric four-transmembrane domain osmosensor Sho1. *Nat Commun*, 2015, 6: 6975.
- [57] Zhao TT, Wen ZQ, Xia YX, et al. The transmembrane protein MaSho1 negatively regulates conidial yield by shifting the conidiation pattern in *Metarhizium acridum*. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(9): 4005-4015.
- [58] Seet BT, Pawson T. MAPK signaling: sho business. *Curr Biol*, 2004, 14(17): R708-R710.
- [59] Ma DM, Li RY. Current understanding of HOG-MAPK pathway in *Aspergillus fumigatus*. *Mycopathologia*, 2013, 175(1/2): 13-23.
- [60] 张楠, 柳志强, 吴曼莉, 等. 胶孢炭疽菌 CgSho1 基因的克隆与功能分析. *植物病理学报*, 2017, 47(1): 40-49.
Zhang N, Liu ZQ, Wu ML, et al. Gene cloning and functional analysis of CgSho1 in *Colletotrichum gloeosporioides*. *Acta Phytopathol Sin*, 2017, 47(1): 40-49 (in Chinese).
- [61] Takayama T, Yamamoto K, Saito H, et al. Interaction between the transmembrane domains of Sho1 and Opy2 enhances the signaling efficiency of the Hog1 MAP kinase cascade in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0211380.
- [62] Ramezani-Rad M. The role of adaptor protein Ste50-dependent regulation of the MAPKKK Ste11 in multiple signalling pathways of yeast. *Curr Genet*, 2003, 43(3): 161-170.
- [63] Zuzuarregui A, Li TL, Friedmann C, et al. Msb2 is a Ste11 membrane concentrator required for full activation of the HOG pathway. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849(6): 722-730.
- [64] Tatebayashi K, Yamamoto K, Tanaka K, et al. Adaptor functions of Cdc42, Ste50, and Sho1 in the yeast osmoregulatory HOG MAPK pathway. *EMBO J*, 2006, 25(13): 3033-3044.
- [65] Konte T, Terpitz U, Plemenitaš A. Reconstruction of the high-osmolarity glycerol (HOG) signaling pathway from the halophilic fungus *Wallemia ichthyophaga* in *Saccharomyces cerevisiae*. *Front Microbiol*, 2016, 7: 901.
- [66] Plemenitaš A. Sensing and responding to hypersaline conditions and the HOG signal transduction pathway in fungi isolated from hypersaline environments: *Hortaea werneckii* and *Wallemia ichthyophaga*. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(11): 988.
- [67] Dexter JP, Xu P, Gunawardena J, et al. Robust network structure of the Sln1-Ypd1-Ssk1 three-component phospho-relay prevents unintended activation of the HOG MAPK pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. *BMC Syst Biol*. 2015, 9: 17.
- [68] 黄云艳. HOG-MAPK 途径调控禾谷镰刀菌三唑类杀菌剂敏感性机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
Huang YY. Mechanisms of the HOG-MAPK pathway in regulating *Fusarium graminearum* sensitivity to triazole fungicides[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2019 (in Chinese).
- [69] Tatebayashi K, Yamamoto K, Tomida T, et al. Osmostress enhances activating phosphorylation of Hog1 MAP kinase by mono-phosphorylated Pbs2 MAP2K. *EMBO J*, 2020, 39(5): e103444.
- [70] Yang QQ, Song LM, Miao ZG, et al. Acetylation of BcHpt lysine 161 regulates *Botrytis cinerea* sensitivity to fungicides, multistress adaptation and virulence. *Front Microbiol*, 2020, 10: 2965.
- [71] Liu J, Wang ZK, Sun HH, et al. Characterization of the Hog1 MAPK pathway in the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana*. *Environ Microbiol*, 2017, 19(5): 1808-1821.
- [72] Vázquez-Ibarra A, Subirana L, Ongay-Larios L, et al. Activation of the Hog1 MAPK by the Ssk2/Ssk22 MAP3Ks, in the absence of the osmosensors, is not sufficient to trigger osmostress adaptation in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS J*, 2018, 285(6): 1079-1096.
- [73] Wang ZK, Song ZY, Zhong Q, et al. Adaption to stress via Pbs2 during *Metarhizium rileyi* conidia and microsclerotia development. *World J Microbiol Biotechnol*, 2018, 34(8): 107.
- [74] Ross BS, Lofgren LA, Ashare A, et al. *Aspergillus fumigatus* in-host HOG pathway mutation for cystic fibrosis lung microenvironment persistence. *mBio*, 2021, 12(4): e0215321.
- [75] Guirao-Abad JP, Sánchez-Fresneda R, Román E, et al. The MAPK Hog1 mediates the response to amphotericin B in *Candida albicans*. *Fungal Genet*

Biol, 2020, 136: 103302.

- [76] 李坡. 玉米大斑病菌 MAPK 级联途径中 STK1 基因的功能研究[D]. 保定: 河北农业大学, 2009.
Li P. Functional characterization and identification of *STK1* gene encoding a MAP kinase in *Setosphaeria turcica*[D]. Baoding: Hebei Agricultural University, 2009 (in Chinese).
- [77] Herrero-De-Dios C, Román E, Pla J, et al. Hog1 controls *lipids* homeostasis upon osmotic stress in *Candida albicans*. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(4): 355.
- [78] 赵建华. Hog1 类 Bbhog1 的基因敲除对球孢白僵菌毒力和抗逆性的影响[D]. 重庆: 西南大学, 2006.
Zhao JH. Gene knock-out of *Bbhog1* decreases virulence and adversity resistance in *Beauveria bassiana*[D]. Chongqing: Southwest University, 2006 (in Chinese).
- [79] Degols G, Shiozaki K, Russell P. Activation and regulation of the Spc1 stress-activated protein kinase in *Schizosaccharomyces pombe*. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(6): 2870-2877.
- [80] Gustin MC, Albertyn J, Alexander M, et al. MAP kinase *pathways* in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1998, 62(4): 1264-1300.
- [81] Silva LP, Frawley D, Assis LJ, et al. Putative membrane receptors contribute to activation and efficient signaling of mitogen-activated protein kinase cascades during adaptation of *Aspergillus fumigatus* to *different* stressors and carbon sources. *mSphere*, 2020, 5(5): e00818-e00820.
- [82] Yun YZ, Liu ZY, Zhang JZ, et al. The MAPKK FgMkk1 of *Fusarium graminearum* regulates vegetative differentiation, multiple stress response, and *virulence* via the cell wall integrity and high-osmolarity glycerol signaling pathways. *Environ Microbiol*, 2014, 16(7): 2023-2037.
- [83] Delgado-Jarana J, Sousa S, González F, et al. ThHog1 controls the hyperosmotic stress response in *Trichoderma harzianum*. *Microbiology (Reading)*, 2006, 152(Pt 6): 1687-1700.

(本文责编 郝丽芳)