



# 植物病原真菌环磷酸腺苷信号通路研究进展

蔡云飞, 应佳丽, 叶友菊, 文爽爽, 钱仁卷\*

浙江省亚热带作物研究所, 浙江 温州 325005

蔡云飞, 应佳丽, 叶友菊, 文爽爽, 钱仁卷. 植物病原真菌环磷酸腺苷信号通路研究进展[J]. 微生物学报, 2024, 64(12): 4746-4759.

CAI Yunfei, YING Jiali, YE Youju, WEN Shuangshuang, QIAN Renjuan. Research progress of cAMP signaling pathway in phytopathogenic fungi[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2024, 64(12): 4746-4759.

**摘要:** 环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)是广泛存在于真核生物中的第二信使, 其由腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)合成后, 通过结合蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 调控下游蛋白活性, 从而参与植物病原真菌的生长发育、致病性(或致病力)、细胞壁完整性、环境胁迫响应及有性/无性生殖等方面的调控。本文介绍了植物病原真菌 cAMP 信号通路的信号转导及其与细胞中其他信号通路之间的交叉调控的相关研究进展, 同时阐述了 cAMP 信号通路在植物病原真菌侵染过程中的重要作用。为今后以 cAMP 信号通路相关基因或蛋白作为靶点筛选抑制植物病原真菌的药物, 以及利用 cAMP 信号通路对植物病原真菌生长发育及致病等相关调控机制进行病害防控提供了新的策略和思路。

**关键词:** 植物病原真菌; cAMP 信号通路; 致病力; 腺苷酸环化酶

资助项目: 温州市科研项目(N20240006); 温州市科技项目(X2023104); 浙江省农科院专项(2024XJXK03, 2024R26CB002); 浙江省农业科学院瓯海科创中心产业科技服务团项目

This work was supported by the Wenzhou Scientific Research Project (N20240006), the Wenzhou Science and Technology Project (X2023104), the Special Funding Project of Zhejiang Academy of Agricultural Sciences (2024XJXK03, 2024R26CB002), and the Industrial Technology Service Team Project of Ou Hai Science and Technology Innovation Center, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences.

\*Corresponding author. E-mail: qrj7@163.com

Received: 2024-07-01; Accepted: 2024-09-19; Published online: 2024-09-24

# Research progress of cAMP signaling pathway in phytopathogenic fungi

CAI Yunfei, YING Jiali, YE Youju, WEN Shuangshuang, QIAN Renjuan\*

Zhejiang Institute of Subtropical Crops, Wenzhou 325005, Zhejiang, China

**Abstract:** Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) is a second messenger widely present in eukaryotes. It is synthesized by adenylate cyclase (AC) and regulates downstream protein activity by binding to protein kinase A, thereby regulating fungal growth and development, virulence, cell wall integrity, environmental stress responses, and sexual/asexual reproduction. This article introduces the research progress of the cAMP signaling pathway in phytopathogenic fungi and the cooperation of this pathway with other signaling pathways in regulating cellular processes. At the same time, it elucidates the role of the cAMP signaling pathway in the infection of plant phytopathogenic fungi. This review is expected to provide reference for screening the agents for inhibiting phytopathogenic fungi that target the genes or proteins in the cAMP pathway. Additionally, the cAMP signaling pathway could be targeted to prevent and control the growth, development, and pathogenicity of phytopathogenic fungi in the future.

**Keywords:** phytopathogenic fungi; cAMP signaling pathway; pathogenicity; adenylate cyclase

植物约 70%–80% 的病害是由植物病原真菌引起的<sup>[1]</sup>, 例如稻瘟菌(*Magnaporthe oryzae*)可引起水稻的稻瘟病, 禾谷镰孢菌(*Fusarium graminearum*)可侵染众多禾谷类作物, 灰葡萄孢(*Botrytis cinerea*)引起的灰霉病则是番茄、葡萄及草莓等众多园艺作物的常见病害<sup>[2]</sup>。植物病原真菌由于寄主不同, 其侵染策略也不尽相同, 如可形成附着胞、侵染垫及侵染钉等不同侵染结构以侵染寄主<sup>[3-4]</sup>, 影响寄主的活性氧(reactive oxygen species, ROS)信号以侵染宿主<sup>[4]</sup>, 通过分泌毒素等次生代谢产物来辅助侵染寄主等<sup>[4-5]</sup>。植物病原真菌的侵染策略多种多样, 多数植物病原真菌可以通过空气、水流等媒介迅速传播<sup>[6]</sup>, 不同病害可能会同时发生, 因此植物病害难以彻底防控。目前, 农业生产中主要以化学药剂防治植物真菌病害, 一方面会造成环境污染、土壤退化的问题, 另一方面会导致植物病原真菌产生抗

药性, 从而使植物病原真菌更加难以防控<sup>[7]</sup>。因此针对植物病原真菌的靶向药及新型绿色防控策略的研发迫在眉睫。

植物病原真菌的营养通常来源于寄主, 因此病原真菌对外界环境的感知尤为重要。Butcher 等于 1965 年首次提出细胞第二信使学说, 将环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)称为仅次于激素的第二信使<sup>[8]</sup>。病原真菌可以通过 cAMP 及其他第二信使介导的信号通路感知外界环境信号的变化, 调整生存策略, 从而更好地侵染宿主<sup>[2]</sup>。cAMP 信号通路是 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)调控的下游重要信号通路之一<sup>[9]</sup>, cAMP 信号通路的调控机制如下: cAMP 是腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)在腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)的作用下合成, 以 GPCRs 为代表的细胞膜感受器感知外界信号后, 通过 G

蛋白调控 AC 的活性来影响胞内 cAMP 的浓度, 而 cAMP 浓度的变化会影响与其结合的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的活性, 从而进一步影响下游转录因子及相关蛋白的磷酸化水平, 最终使得细胞响应外界环境变化<sup>[9]</sup>。除 G 蛋白外, 大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)等其他蛋白在接收到上游信号后也可以调控 AC 活性, 并通过下游的 PKA 将多种外界刺激信号转变为均匀的胞内信号, 调控细胞对外界刺激信号的响应<sup>[10]</sup>。

cAMP 信号通路是真核生物中非常保守的信号通路<sup>[11]</sup>, 本文以植物病原真菌中的灰葡萄孢、稻瘟菌及禾谷镰孢菌等为代表, 总结植物病原真菌中 cAMP 信号通路相关组分、调控机制及相关信号通路间的交叉调控, 以及 cAMP 信号通路对植物病原真菌的生长发育、致病力等方面的影响, 为后续以 cAMP 信号通路的不同组分为筛选靶点, 筛选防治植物病原真菌的特效靶向药, 以及新型防控策略的研究提供科学依据。

## 1 植物病原真菌中 cAMP 信号的传导

cAMP 在细胞中由 AC 合成, GPCRs 感受器在感知外界环境信号后, 通过 G 蛋白异三聚体  $G\alpha\beta\gamma$  解离后活化的  $G\alpha$  亚基, 调控 AC 合成 cAMP。除 G 蛋白外, RAS 蛋白、G 蛋白信号调节因子(regulators of G protein signaling, RGS)类似蛋白(RGS-like proteins)以及环化酶相关蛋白 1 (cyclase-associated protein 1, CAP1)等蛋白也可通过与 AC 互动调节其活性, 催化 ATP 生成 cAMP<sup>[12]</sup>。

蛋白激酶 PKA 与磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)分别通过与 cAMP 结合后的激活或对 cAMP 的分解, 实现对 cAMP 信号通路下游的调控。cAMP 合成后, 会结合蛋白激酶 A 调节亚基(PKA regulatory subunit, PKA-R)后释放活化

的蛋白激酶 A 催化亚基(PKA control subunit, PKA-C), 活化的 PKA-C 以磷酸化其他蛋白或蛋白互作的形式调控下游的相关蛋白及转录因子活性, 从而影响植物病原真菌的生长发育及致病力<sup>[9]</sup>。cAMP 在细胞内的扩散速度最快可以达到  $700 \mu\text{m}^2/\text{s}$ , cAMP 浓度的迅速变化会影响 PKA 对下游的调控, 因此对 cAMP 在胞内不同位置的浓度进行控制十分重要<sup>[13]</sup>。PDE 可以降解 cAMP 来调控 cAMP 在胞内不同位置的浓度, 以降低 PKA 活性, 从而参与到 cAMP 信号通路的调控中, 并调控真菌的生命活动(图 1)<sup>[14]</sup>。

## 2 cAMP 信号通路对植物病原真菌生长发育及致病力的调控

植物病原真菌侵染植物需要感知宿主, 并突破宿主的细胞壁等物理屏障, 因此不同的植物病原真菌特化出了不同的侵染结构和侵染策略, 例如稻瘟菌会形成附着胞、侵染垫及侵染钉等不同侵染结构, 从而实现植物病原真菌黏附、穿透宿主细胞的过程<sup>[5]</sup>, 以禾谷镰孢菌为代表的多种镰

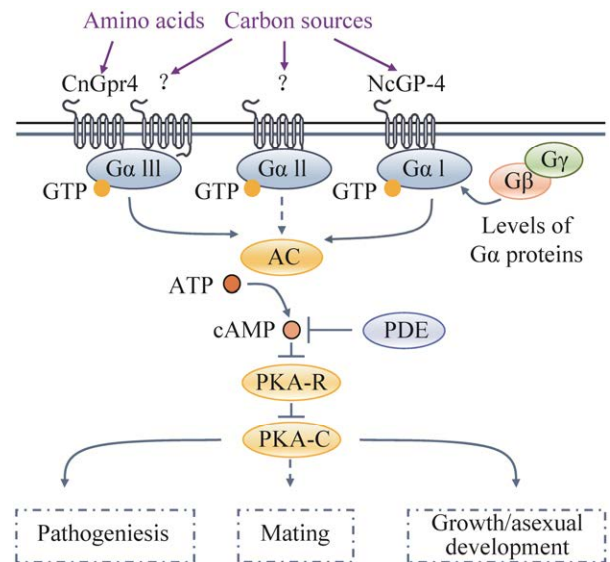


图 1 真菌 cAMP 信号通路<sup>[9]</sup>

Figure 1 The cAMP signal pathway in fungi<sup>[9]</sup>.

孢菌属成员则通过分泌脱氧雪腐镰孢菌烯醇(deoxynivalenol, DON)等毒素帮助侵染寄主<sup>[15]</sup>, 而灰葡萄孢可以形成附着胞及侵染垫等侵染结构, 也可以合成博特西尼酸(botcinic acid, BOA)及葡双醛毒素(botrydial, BOT)毒素, 是侵染策略比较复杂的植物病原真菌<sup>[4]</sup>。

对不同植物病原真菌 cAMP 信号通路组分的缺失突变体研究表明, cAMP 信号通路对植物病原真菌的生长发育及致病力至关重要<sup>[9]</sup>。因此本文以农业生产中危害性大、传播度广、暴发速度快的几种常见植物病原真菌(稻瘟菌、禾谷镰孢菌、灰葡萄孢)为典型代表进行论述, 介绍 cAMP 信号通路对植物病原真菌生长发育及致病力的影响, 并对其他植物病原真菌中 cAMP 信号通路对生长发育及致病力的调控进行综述。

## 2.1 cAMP 信号通路对稻瘟菌生长发育及致病力的调控

稻瘟菌是引起水稻等多种粮食作物稻瘟病的半活体型营养真菌(hemibiotroph), 其主要通过附着胞部分的巨大膨压形成侵染钉, 刺破植物细胞壁完成侵染, 因此附着胞的形成对其生长发育及致病力非常重要<sup>[16]</sup>。对稻瘟菌合成 cAMP 的腺苷酸环化酶 MAC1 的研究表明, cAMP 信号通路会参与稻瘟菌的生长发育、分生孢子的产生、附着胞的形成及致病力相关表型的调控<sup>[16]</sup>。外源添加 cAMP 可以诱导稻瘟菌菌丝在非亲水表面附着胞的分化, 部分恢复附着胞特异蛋白 1 (appressorium membrane-specific protein, Pams1)缺失突变体的附着胞形成缺陷<sup>[17-18]</sup>, 并减弱温度对附着胞形成的影响<sup>[19]</sup>。因此, cAMP 信号通路参与稻瘟菌对寄主表面的识别以及侵染结构的形成, 影响其生长发育及致病力。

真菌通过细胞膜表面的 GPCRs 来感知外界信号, 并通过 G 蛋白对下游进行调控。稻瘟菌中组成 G 蛋白的  $G\alpha\beta\gamma$  异三聚体中, 缺失  $G\alpha$  亚

基或  $G\beta$  亚基后, 其胞内的 cAMP 水平会降低, 且附着胞减少、致病力下降<sup>[20-21]</sup>; 而  $G\gamma$  亚基表达受到抑制后, 稻瘟菌的无性/有性孢子形成、附着胞形成和致病力均受到影响, 通过添加外源 cAMP 或 PDE 的抑制剂 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(isobutylmethylxanthine, IBMX), 可部分恢复附着胞形成过程中的缺陷<sup>[3]</sup>。RGS 可以调控活化的  $G\alpha$  亚基使其失活, 而稻瘟菌中的 MoRgs7 可以调控 cAMP 信号通路, 从而参与附着胞的形成及致病力<sup>[22]</sup>。RAS 蛋白是除 G 蛋白外另一类可以直接调控 AC 活性的蛋白, Ras 鸟嘌呤核苷酸交换因子(Ras guanine nucleotide exchange factors, RasGEFs)主要负责 RAS 蛋白的激活, 稻瘟菌 RasGEF 蛋白 MoCDC25 的缺失会使得胞内 cAMP 含量降低, 外源添加 cAMP 可部分回复突变体附着胞形成缺陷<sup>[23]</sup>。另外, 稻瘟菌中 AC 相关结合蛋白 CAP1 (AC-associated and actin-binding protein CAP1)的缺失使得胞内 cAMP 水平降低, 附着胞形态缺陷, 并且致病力减弱<sup>[24]</sup>。综上所述, 稻瘟菌中 AC 上游的 G 蛋白、RGS 蛋白及 RAS 蛋白均参与 cAMP 信号通路的调控。

AC 合成 cAMP 后, PKA 通过结合 cAMP 活化并发挥调控下游的功能。稻瘟菌中, PKA 亚基的缺失影响了稻瘟菌的营养生长、无性生殖及附着胞的形成<sup>[25]</sup>。真菌 PDE 主要通过降解 cAMP 参与调控 cAMP 信号通路, MoPdeH 缺失后不仅可以影响细胞壁的完整性, 其突变体孢子形态、表面疏水性感知等方面均出现缺陷<sup>[26]</sup>。另外,  $G\beta$  类似活化蛋白激酶 C1 受体 ( $G\beta$ -like/receptor for activated protein kinase C1,  $G\beta$ like/RACK1) MoMip11 可以促进  $G\alpha$  蛋白 MoMagA 活化, 抑制 MoPdeH 活性, 从而上调细胞内 cAMP 水平<sup>[27]</sup>。综上所述, 结合 cAMP 的 PKA 与分解 cAMP 的 PDE 均参与稻瘟菌的生

长发育及致病力, cAMP 信号通路是参与稻瘟菌生长发育及致病力的重要信号通路之一。

## 2.2 cAMP 信号通路对禾谷镰孢菌生长发育及致病力的调控

禾谷镰孢菌引起的小麦赤霉病是全球小麦生产的主要威胁<sup>[28]</sup>。禾谷镰孢菌除了造成严重的产量损失以及谷物品质下降外,其在侵染谷物过程中还会产生 DON、玉米赤霉烯酮(zearalenone, ZEA)毒素及其他次生代谢产物,危害人畜健康<sup>[29-30]</sup>。对禾谷镰孢菌合成 cAMP 的腺苷酸环化酶 FgAC1 缺失突变体的研究表明, cAMP 信号通路参与调控禾谷镰孢菌菌丝的生长发育、毒素合成、有性发育及致病力<sup>[31]</sup>,其中腺苷酸环化酶 Fac1、PKA 催化亚基钙依赖性蛋白激酶 1 (calcium-dependent protein kinases, CPK1)以及 PKA 调节亚基 PKR 的缺失突变体的菌丝生长发育、致病力均受到影响<sup>[31-35]</sup>, PKA 催化亚基 CPK2 缺失后无明显表型<sup>[34-35]</sup>,表明 CPK1 是禾谷镰孢菌中的主要 PKA。与 CPK1 及 PKR 不同, FgAC1 的缺失对分生孢子形态无明显影响<sup>[31]</sup>。

禾谷镰孢菌中 DON 的合成主要受双途径特异性转录因子 (pathway-specific transcription factors) Tri6 和 Tri10 的调控<sup>[5]</sup>。外源 cAMP 处理可以诱导 TRI 家族基因表达以及 DON 相关的细胞分化(DON-associated cellular differentiation),并部分恢复 Tri10 缺失突变体 DON 合成缺陷表型<sup>[5]</sup>, Tri6 缺失后与 cAMP 信号通路相关的几个组分的基因表达量也受到抑制<sup>[32]</sup>,且禾谷镰孢菌的腺苷酸环化酶 FgAC1 突变后无法合成 DON<sup>[31]</sup>,以上研究表明 cAMP 信号通路与禾谷镰孢菌的 DON 毒素合成和致病力紧密相关。

禾谷镰孢菌中环化酶相关蛋白 FgCAP1 也参与了 cAMP 信号对 DON 合成的调控,而 FgCAP1 对 DON 的调控受到 TRI6 的反馈调节<sup>[32]</sup>。RAS 蛋白是调控 cAMP 信号通路的上游蛋白之

一,禾谷镰孢菌中的 RasGEF 蛋白 FgCdc25 缺失后不能形成侵染结构,并且 DON 合成减少,外源添加 cAMP 可部分恢复其致病力<sup>[33]</sup>。对 CPK1 及 PKR 的缺失突变体的研究表明,CPK1 及 PKR 参与调控禾谷镰孢菌的营养生长、分生孢子的产生以及 DON 的合成,而 CPK2 的缺失未观察到明显的表型<sup>[34-35]</sup>,表明 cAMP 信号通路主要通过 CPK1 及 PKR 调控 DON 的合成。另外,禾谷镰孢菌 G 蛋白偶联受体 GIV1 通过调控 CPK1 的活性参与侵染垫等侵染结构的形成<sup>[36]</sup>,表明 GIV1 可能是调控 cAMP 信号通路的上游感受器。PDE 可以通过分解 cAMP 调控 PKA 的活性,禾谷镰孢菌中 PDE1 及 PDE2 对禾谷镰孢菌的生长发育、分生孢子的形成及侵染寄主均有调控作用,但只有 PDE2 的缺失会激活 PKA 的活性并诱导 DON 的合成<sup>[4]</sup>,这表明 PDE2 是禾谷镰孢菌中主要分解 cAMP 的磷酸二酯酶。综上所述,禾谷镰孢菌中 CAP1 及 RAS 等上游蛋白可通过调控 cAMP 信号通路参与调控 DON 合成,而 PDE 通过对 cAMP 的分解影响 PKA 相关组分的活性,从而参与禾谷镰孢菌 DON 的合成。

除 DON 毒素外, ZEA 是另一种由镰孢菌属真菌合成的雌激素类真菌毒素。ZEA 可以诱导哺乳动物的高雌激素效应,从而影响哺乳动物的生殖健康<sup>[37]</sup>。cAMP 信号通路可以抑制 ZEA 合成关键基因 Zeb2L 的表达,参与 Zeb2L 的转录后调控,从而负调控 ZEA 的合成<sup>[38]</sup>。研究表明,cAMP 信号通路还参与调控禾谷镰孢菌 ZEA 的合成。

## 2.3 cAMP 信号通路对灰葡萄孢生长发育及致病力的调控

灰葡萄孢是一种典型的坏死营养型植物病原真菌,其具有寄主广泛、致病力强、侵染方式多样、防治困难等特点<sup>[39]</sup>。由灰葡萄孢引起的灰霉病,对于葡萄、番茄等果蔬采前及采后有着

非常大的危害<sup>[39]</sup>。灰葡萄孢可以形成附着胞、侵染垫等侵染结构,也可以通过调控寄主 ROS 信号诱导寄主细胞死亡<sup>[3]</sup>。对灰葡萄孢合成 cAMP 的腺苷酸环化酶 BAC 缺失突变体的研究表明, cAMP 信号通路参与了灰葡萄孢生长发育、分生孢子的产生、菌核的产生、致病力及昼夜节律的调控<sup>[39-40]</sup>,另外对 BAC 位于 PP2C (type 2C serine/threonine phosphatases)结构域的 S1407 位点突变菌株的研究表明, S1407 位点是磷酸化位点,并且该位点的突变影响了灰葡萄孢总蛋白中不同蛋白的磷酸化水平<sup>[39]</sup>,暗示了 BAC 的 PP2C 结构域具有去蛋白磷酸化的功能。

番茄是灰霉菌的重要宿主之一,番茄的栽培过程中发生灰霉病可导致番茄产量减产 60%以上。番茄灰霉病已经成为制约番茄设施栽培的主要真菌病害。番茄成熟过程中会释放挥发性有机化合物,其中的乙烯和苯甲醛可以结合 G 蛋白偶联受体 BcGPR3 并降低其活性,从而通过 cAMP 信号通路启动分生孢子的萌发<sup>[41]</sup>,并且外源添加 cAMP 对 GαIII 亚基 Bcg3 缺失突变体分生孢子萌发速率加快的表型有恢复作用<sup>[42]</sup>,表明 cAMP 信号通路是灰葡萄孢识别寄主的重要信号通路。另外 G 蛋白 β 亚基 Bcgb1 的缺失使得胞内 cAMP 信号通路相关组分基因的表达量下降,胞内 cAMP 含量显著升高,表明 G 蛋白亚基 Bcgb1 也参与了 cAMP 信号通路的调控<sup>[43]</sup>。

在灰葡萄孢中有 PKA1 和 PKA2 这 2 个 PKA 亚基,以及一个调节亚基 PKA-R,其中 PKA1 和 PKA-R 缺失突变体与 BAC 缺失突变体的表型类似,均参与灰葡萄孢生长发育及致病力的调节<sup>[44]</sup>。灰葡萄孢中有 2 个磷酸二酯酶 BcPde1 和 BcPde2,其中 BcPde2 的缺失对灰葡萄孢的生长发育、菌核形成及毒素合成等有显著影响,而 BcPde1 的缺失无显著表型,且与其他真菌 PDE 缺失后 cAMP 水平上升不同,灰葡萄孢中

BcPde1 和 BcPde2 突变后胞内 cAMP 水平略微降低,且 PKA 的活性降低<sup>[42,45]</sup>,这可能暗示了灰葡萄孢的 cAMP 信号通路的调控方式与其他真菌有所不同。BcSDR1 (*B. cinerea* sclerotia deficient related 1)对灰葡萄孢的生长发育、分生孢子、菌核的形成及致病性有调控作用<sup>[46]</sup>,通过使用 RNA 干扰技术研究表明,灰葡萄孢中 BcPKA1 和 BcPKAR 抑制 BcSDR1 表达,而 BcPKA2 可以正调控 BcSDR1 表达<sup>[47]</sup>。综上所述,虽然灰葡萄孢的侵染手段多种多样,但 cAMP 信号是调控其生长发育及致病力的重要信号通路之一。

#### 2.4 cAMP 信号通路对其他植物病原真菌生长发育及致病力的调控

植物病原真菌种类繁多,除稻瘟菌、禾谷镰孢菌及灰葡萄孢等植物病原真菌外, cAMP 信号通路也广泛参与其他植物病原真菌的生长发育及致病力<sup>[9]</sup>。炭疽菌(*Colletotrichum* spp.)是十字花科作物炭疽病的主要致病菌之一,希金斯炭疽菌(*Colletotrichum higginsianum*)的环化酶相关蛋白 ChCAP 缺失突变体的分生孢子形成、附着胞的形成及菌丝的生长速率等方面均受到抑制,外源 cAMP 可部分恢复 ChCAP 缺失突变体附着胞及细胞穿透方面的缺陷,表明 cAMP 信号通路参与调控炭疽菌的菌丝生长、附着体形成及致病力<sup>[48]</sup>。甘蔗鞭黑粉菌(*Sporisorium scitamineum*)引起的甘蔗黑穗病会严重影响甘蔗的产量和品质, cAMP 信号通路可以调控甘蔗鞭黑粉菌的活性氧水平,参与有性生殖及致病力的调控<sup>[49]</sup>,另外甘蔗鞭黑粉菌的 cAMP 信号通路可以调控信息素响应转录因子 Ssprf1 的转录及胞内与寄主的活性氧信号,从而调控有性生殖及毒力<sup>[50-51]</sup>。大丽枝菌(*Verticillium dahliae*)可潜伏在土壤中,通过侵染多种双子叶植物引发枯萎病,外源添加 cAMP 以及磷酸二酯酶 VdPDEH 的缺失可部分

恢复玻璃纸表面诱导蛋白 VdCSIN1 缺失突变体的附着胞形成, 表明 cAMP 信号通路参与大丽轮枝菌的致病过程<sup>[52]</sup>。由稻曲病菌(*Ustilaginoidea virens*)引起的稻曲病是近年来全球范围广泛发生的水稻病害之一, 其环腺苷相关蛋白 UvCAP1 的缺失菌株的菌丝生长、分生孢子的产生及致病力受到抑制, 暗示了 cAMP 信号参与了稻曲病菌的生长发育及致病力<sup>[53]</sup>。辣椒疫霉菌(*Phytophthora capsici*)的磷酸二酯酶 PcPdeH 对菌丝的营养生长、分生孢子萌发和致病性也至关重要<sup>[54]</sup>。

另外, 本文还列举了不同植物病原真菌 AC

(表 1)及 PKA (表 2)的突变体表型, 可以看到不同植物病原真菌 AC 突变后都影响其生长发育及致病力, 表明 cAMP 信号通路在植物病原真菌中非常保守, 且在侵染植物过程中发挥非常重要的功能。

### 3 植物病原真菌中 cAMP 信号通路与其他信号通路的交叉调控

在真核生物中, 不同的信号通路之间存在交叉及相互调节的现象, 从而协同调控生物体的不同生理反应, 真菌中存在类似的调控机制<sup>[33]</sup>。对植

表 1 不同植物病原真菌 AC 突变体表型

Table 1 Phenotypes of AC mutants of different plant pathogenic fungi

Fungus	Function	References
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	Mycelial and sclerotium development, pathogenicity	[55]
<i>Fusarium fujikuroi</i>	Mycelial development, conidia and carotenoids production	[56]
<i>Fusarium proliferatum</i>	Mycelial and sclerotium development, pathogenicity	[57]
<i>Fusarium verticillioides</i>	Mycelial and sclerotium development, pathogenicity, coercion tolerance	[58]
<i>Metarhizium acridum</i>	Mycelial development, pathogenicity, coercion tolerance	[16]
<i>Beauveria bassiana</i>	Mycelial development, conidia production, pathogenicity, coercion tolerance	[59]
<i>Aspergillus flavus</i>	Mycelial development, conidia, sclerotium and toxin production, pathogenicity, coercion tolerance	[60]
<i>Penicillium digitatum</i>	Mycelial development, conidial production and germination, pathogenicity	[61]
<i>Colletotrichum higginsianum</i>	Mycelial development, conidia production, pathogenicity, coercion tolerance	[62]

表 2 不同植物病原真菌 PKA 突变体表型

Table 2 Phenotypes of PKA mutants of different plant pathogenic fungi

Fungus	PKA	Function	References
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	SsPKA	Mycelial development, pathogenicity, autophagy	[63]
	SsPKAR	Mycelial development, pathogenicity, autophagy, infection cushion and sclerotium formation	
<i>Fusarium fujikuroi</i>	FfPKA1	Mycelial development, bicarbacin production	[64]
	FfPKA2	Mycelial development, gibberellin (GA) synthesis	
<i>Fusarium verticillioides</i>	CPK1	Mycelial development, conidia production, pathogenicity	[65]
<i>Colletotrichum trifolii-alfalfa</i>	Ct-PKAC	Mycelial development, conidia production, infection cushion formation, pathogenicity, coercion tolerance	[66]
<i>Colletotrichum orbiculare-cucumber</i>	Co-Rpk1	Mycelial development, conidia production, pathogenicity	[67]
	Co-Cpk1	Conidia germination, infection cushion function, pathogenicity	
<i>Colletotrichum gloeosporioides-mango</i>	Cg-PKAC	Conidia production, infection cushion function, pathogenicity	[68]
<i>Colletotrichum higginsianum-Arabidopsis</i>	Ch-PKA1	Mycelial development, conidia production, infection cushion formation, stress response, pathogenicity	[69]

物病原真菌的研究表明, cAMP 信号通路会与雷帕霉素靶蛋白(target of rapamycin, TOR)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase)等信号通路进行交叉调控, 且 TOR 及 MAPK 信号通路与 cAMP 信号通路一样, 也是真核生物中非常保守的信号通路, 对植物病原真菌的研究表明 TOR 信号通路与 MAPK 信号通路同样广泛参与植物病原真菌的生长发育及致病力<sup>[9,70-73]</sup>。

TOR 信号通路主要由雷帕霉素靶蛋白介导, 雷帕霉素靶蛋白是真核生物中一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶<sup>[74]</sup>。在稻瘟菌中, TOR 信号通路通过对附着胞形成的调控影响其致病性<sup>[74]</sup>。对稻瘟菌 MAC1 的研究表明, MAC1 介导的 cAMP 信号通路可以通过激活 TOR 途径调控分生孢子萌芽管的生长, 同时 TOR 途径的失活又可以负反馈调节 Mac1 的活性<sup>[72]</sup>, 并抑制 cPKA 活性以影响附着胞的形成<sup>[73]</sup>。

MAPK 信号通路同样是真核生物中非常保守的信号通路。大多数真菌包含 3 条 MAPK 信号通路, 分别是与信息素响应相关的 MAPK 信号通路(Fus3/Kss1)、与细胞壁完整性相关的 MAPK 信号通路(Slt2)及与渗透相关的 MAPK 信号通路(Hog1)<sup>[75]</sup>。MAPK 信号通路广泛参与调控真菌中有性生殖结构的形成、菌丝侵染、细胞壁完整性及致病力等方面<sup>[9]</sup>, 其与 cAMP 信号通路类似, 同样受到 G 蛋白及 RAS 蛋白的调控<sup>[9]</sup>, 例如灰葡萄孢中 G $\beta$  蛋白 Bcgb1 可通过 cAMP 及 MAPK (Bmp1 和 Bmp3)信号通路调控灰葡萄孢的生长发育及致病力<sup>[43]</sup>, 禾谷镰孢菌中的 Ras GTP 酶 FgCdc25 通过 cAMP 及 MAPK 信号通路调控生长发育、DON 合成及致病力<sup>[33]</sup>。

对灰葡萄孢与渗透相关的 MAPK 信号通路 Hog1 同源蛋白 BcSak1 的缺失突变体的研究表明, BcSak1 缺失后胞内 cAMP 含量显著上升, 表明 BcSak1 对 cAMP 信号通路有调控作用<sup>[69]</sup>。

在稻瘟菌中, 其磷酸二酯酶(PDE)可与参与细胞壁完整性相关的 MAPK 信号通路组分 MoMck1 互作, 以调控细胞壁完整性<sup>[70]</sup>, 而 PKA 可以磷酸化转录因子 MoSfl1, 以调控菌丝生长发育, 且 PKA 对 MAPK 信号通路组分 Pmk1 及 Mps1 的激活非常重要<sup>[71]</sup>, 表明在稻瘟菌中 cAMP 信号通路可以通过 PKA 调控 MAPK 信号通路的活性。在禾谷镰孢菌中, 3 条 MAPK 信号通路组分的缺失使得细胞内 cAMP 水平升高, 表明 MAPK 信号通路可影响 cAMP 信号通路<sup>[72-74]</sup>。另外, 参与调控分生孢子形成及致病力的 MAPK 下游转录因子 FgSfl1 是 cAMP 和 MAPK 信号传导的共同靶标<sup>[74]</sup>, 表明在禾谷镰孢菌中 cAMP 信号通路与 MAPK 信号通路通过 FgSfl1 协同调控分生孢子的形成及致病力。在玉米黑粉菌中, cAMP 信号通路与 MAPK 信号通路通过共同调控转录因子 Prf1 活性参与其有性生殖<sup>[75]</sup>。以上研究表明, cAMP 信号通路与 MAPK 信号通路之间具有非常复杂的交互作用, 在上游受体、互作网络、下游靶基因等均有交叉调控。

植物病原真菌通过 cAMP 信号通路与其他信号通路之间的交叉调控, 以调整菌丝的生长发育、致病力、有性及无性生殖结构的形成, 不同信号通路之间的交叉调控使得植物病原真菌可以快速识别侵染寄主, 快速适应外界环境变化并及时调整生存策略以适应环境。对 cAMP 与其他信号通路之间的交叉调控机制的研究可为防控植物病原真菌提供新的理论依据。

## 4 cAMP 信号通路在植物病原真菌防控中的利用

cAMP 信号通路在真核生物中非常保守。在哺乳动物中, 作为高度进化保守的 cAMP 途径中的关键酶, AC 控制着细胞、组织、器官和生物体在健康和疾病中的生理机能<sup>[76]</sup>, 因此有许



多以 cAMP 信号通路关键组分为靶点的药物。例如,在哺乳动物中可使用 SQ22536 抑制 AC 的活性<sup>[77]</sup>,且可通过 PKA 抑制剂 H89 及 PDE 抑制剂 IBMX 正反调控 cAMP 信号通路<sup>[78]</sup>。目前,以上 cAMP 信号通路抑制剂已在部分真菌中使用。SQ22536 通过抑制 AC 活性以抑制 cAMP 信号通路,在灰葡萄孢中,SQ22536 可抑制灰葡萄孢的菌丝生长发育<sup>[47]</sup>。IBMX 是哺乳动物中广泛使用的 PDE 抑制剂,在灰葡萄孢中使用 IBMX 可抑制其菌丝生长发育<sup>[39]</sup>,在希金斯炭疽菌中使用 IBMX 则可以抑制其附着胞的形成<sup>[79]</sup>,而在稻瘟病菌中,IBMX 抑制菌丝的生长,虽然 IBMX 不会抑制其附着胞的形成,但可抑制其侵染钉的形成<sup>[26]</sup>。

目前,虽然有研究证明了 cAMP 信号通路的相关抑制剂可以抑制植物病原真菌的生长发育及致病力,但在农业生产中还未有针对 cAMP 信号通路的农药以抑制植物病原真菌对农作物的侵染。cAMP 信号通路作为真核生物中非常保守的信号通路,以 cAMP 信号通路组分作为药物靶点来抑制多种植物病原真菌的潜力巨大。

## 5 展望

cAMP 信号通路在植物病原真菌中非常保守,其广泛参与植物病原真菌的生长发育及致病性,且通过与其他信号通路交叉调控的方式响应外界环境变化,从而改变生存策略以适应目前及将来的环境变化。然而,目前对于植物病原真菌中 cAMP 信号通路与其他信号通路之间的交叉调控机制还不够完善,对于不同植物病原真菌 cAMP 信号通路下游的互作蛋白及相关转录因子有待进一步挖掘。cAMP 信号通路是调控植物病原真菌生长发育及致病力的重要信号通路之一,对其与其他信号通路之间的交叉调控及其下游调控机制的发掘可能是 cAMP 信号通路未来

的研究方向。

对植物病原真菌 cAMP 信号通路的研究表明,其与胞内的其他信号通路之间有不同程度的交叉。哺乳动物中 AC 可被  $\text{HCO}_3^-$  及  $\text{Ca}^{2+}$  直接激活,且 AC 对胞内 ATP 浓度变化比较敏感,AC 也可以发挥  $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-/\text{pH}$  敏感器的作用<sup>[80]</sup>。目前对希金斯炭疽菌的研究暗示了  $\text{Ca}^{2+}$  信号通路可能与 cAMP 信号通路有交叉调控<sup>[81]</sup>,但对于这一领域的研究尚不够深入,在其他植物病原真菌中鲜有  $\text{HCO}_3^-$  及  $\text{Ca}^{2+}$  与 cAMP 信号通路间关系的相关研究。另外,真菌的 AC 包含人类及其他哺乳动物 AC 中所不具备的 PP2C 结构域,PP2C 结构域属于 Ser/Thr 蛋白磷酸酶相关结构域中的一种,该类磷酸酶通过催化底物蛋白去除磷酸基团<sup>[82]</sup>。灰葡萄孢的腺苷酸环化酶 BAC 的相关研究表明,BAC 的 S1407 位点突变影响了其磷酸化水平,同时也影响了总蛋白中部分蛋白磷酸化水平<sup>[39]</sup>。这暗示了 BAC 的 PP2C 结构域可能具有去蛋白磷酸化功能,然而,对于其他植物病原真菌中 AC 的 PP2C 结构域的具体功能,目前尚缺乏深入系统的研究。

cAMP 信号通路在真核生物中非常保守,但在不同植物病原真菌中的功能同样存在一定的分化。例如 cAMP 信号通路在稻瘟菌中参与了附着胞的形成及对寄主的侵染;禾谷镰孢菌产生的毒素 DON 及 ZEA 等会危害人畜健康<sup>[29-30]</sup>,cAMP 信号通路与禾谷镰孢菌中 DON 及 ZEA 毒素的合成紧密相关<sup>[31-35]</sup>;灰葡萄孢的侵染策略非常多样,既可以形成附着胞与侵染垫,也可以合成 BOA 及 BOT 等相关毒素辅助侵染<sup>[3]</sup>,而 cAMP 信号通路组分的缺失显著影响了其致病力及毒素的合成<sup>[39-40]</sup>。这些研究表明,在植物病原真菌的进化过程中,cAMP 信号通路在保持对植物病原真菌生长发育的调控的同时,也在参与调控不同植物病原真菌侵染方式的分化。植物在

生长过程中会同时面对多种植物病原真菌的威胁, cAMP 信号通路的保守性使得在未来, 面对不同植物病原真菌的防治过程中, 可以使用针对 cAMP 信号通路的靶向药物同时抑制多种植物病原真菌的侵染, 这可以为未来大田病害防治提供新的思路。

cAMP 信号通路广泛参与植物病原真菌的生长发育、有性/无性生殖、次生代谢及致病性, 植物病原真菌 AC 的缺失突变体的表型体现了 cAMP 信号通路对于植物病原真菌的重要性, 在稻瘟菌、灰葡萄孢以及禾谷镰孢菌中的研究均印证了这一点。然而, 一方面依然缺乏能将不同领域的调控机制与 cAMP 信号通路联系起来的下游信号调控因子; 另一方面, 对于生长发育、有性/无性生殖、次生代谢以及致病性等方面的调控机制还有待完善。因此, 对于 cAMP 信号通路对下游的组分及调控机制的研究, 可能是未来深入了解植物病原真菌的切口, 可为今后防控不同植物病原真菌提供新的抑菌药物靶点, 同时也为未来控制植物病原真菌侵染提供新的科学依据。

## 参考文献

- [1] LIU W, DU CM. Research progress on autophagy of plant pathogenic fungi[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2021, 61(11): 3363-3376 (in Chinese).
- [2] DEAN R, Van KAN JAL, PRETORIUS ZA, HAMMOND-KOSACK KE, Di PIETRO A, SPANU PD, RUDD JJ, DICKMAN M, KAHMANN R, ELLIS J, FOSTER GD. The Top 10 fungal pathogens in molecular plant pathology[J]. Molecular Plant Pathology, 2012, 13(4): 414-430.
- [3] LI Y, QUE YW, LIU YT, YUE XF, MENG XL, ZHANG ZG, WANG ZY. The putative Gy subunit gene *MGG1* is required for conidiation, appressorium formation, mating and pathogenicity in *Magnaporthe oryzae*[J]. Current Genetics, 2015, 61(4): 641-651.
- [4] CHOQUER M, RASCLE C, GONÇALVES IR, de VALLÉE A, RIBOT C, LOISEL E, SMILEVSKI P, FERRIA J, SAVADOGO M, SOUIBGUI E, GAGEY MJ, DUPUY JW, ROLLINS JA, MARCATO R, NOÛS C, BRUEL C, POUSSEREAU N. The infection cushion of *Botrytis cinerea*: a fungal 'weapon' of plant-biomass destruction[J]. Environmental Microbiology, 2021, 23(4): 2293-2314.
- [5] JIANG C, ZHANG CK, WU CL, SUN PP, HOU R, LIU HQ, WANG CF, XU JR. TRI6 and TRI10 play different roles in the regulation of deoxynivalenol (DON) production by cAMP signalling in *Fusarium graminearum*[J]. Environmental Microbiology, 2016, 18(11): 3689-3701.
- [6] LIU XH, XU F, SNYDER JH, SHI HB, LU JP, LIN FC. Autophagy in plant pathogenic fungi[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2016, 57: 128-137.
- [7] LI PF, TEDERSOO L, CROWTHER TW, WANG BZ, SHI Y, KUANG L, LI T, WU M, LIU M, LUAN L, LIU J, LI DZ, LI YX, WANG SH, SALEEM M, DUMBRELL AJ, LI ZP, JIANG JD. Global diversity and biogeography of potential phytopathogenic fungi in a changing world[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 6482.
- [8] BUTCHER RW, HO RJ, MENG HC, SUTHERLAND EW. Adenosine 3',5'-monophosphate in biological materials[J]. Journal of Biological Chemistry, 1965, 240(11): 4515-4523.
- [9] LI LD, WRIGHT SJ, KRYSOFOVA S, PARK G, BORKOVICH KA. Heterotrimeric G protein signaling in filamentous fungi[J]. Annual Review of Microbiology, 2007, 61: 423-452.
- [10] THEVELEIN JM. The RAS-adenylate cyclase pathway and cell cycle control in *Saccharomyces cerevisiae*[M]//Molecular Biology of *Saccharomyces*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1992: 109-130.
- [11] BASSLER J, SCHULTZ JE, LUPAS AN. Adenylate cyclases: receivers, transducers, and generators of signals[J]. Cellular Signalling, 2018, 46: 135-144.
- [12] ZHANG XF, PIZZONI A, HONG K, NAIM N, QI C, KORKHOV V, ALTSCHULER DL. CAP1 binds and activates adenylyl cyclase in mammalian cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021, 118(24): e2024576118.
- [13] OLIVEIRA RF, TERRIN A, di BENEDETTO G, CANNON RC, KOH W, KIM M, ZACCOLO M, BLACKWELL KT. The role of type 4 phosphodiesterases in generating microdomains of cAMP: large scale stochastic simulations[J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11725.

- [14] LV WW, KONG XW, ZHOU CY, TANG KZ. *Pdel*, encoding a low-affinity cAMP phosphodiesterase, regulates conidiation and pathogenesis in *Alternaria alternata* tangerine pathotype[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 597545.
- [15] HUANG PP, YU X, LIU HQ, DING MY, WANG ZY, XU JR, JIANG C. Regulation of TRI5 expression and deoxynivalenol biosynthesis by a long non-coding RNA in *Fusarium graminearum*[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 1216.
- [16] LIU SY, PENG GX, XIA YX. The adenylate cyclase gene MaAC is required for virulence and multi-stress tolerance of *Metarhizium acridum*[J]. *BMC Microbiology*, 2012, 12: 163.
- [17] LEE YH, DEAN RA. CAMP regulates infection structure formation in the plant pathogenic fungus *Magnaporthe grisea*[J]. *The Plant Cell*, 1993, 5(6): 693-700.
- [18] WANG J, WANG Q, HUANG PY, QU YM, HUANG ZC, WANG H, LIU XH, LIN FC, LU JP. An appressorium membrane protein, Pams1, controls infection structure maturation and virulence via maintaining endosomal stability in the rice blast fungus[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2022, 13: 955254.
- [19] KUMBHARTHI V, SHARMA T, SINHA P, KUMAR M, SAXENA S. Temperature influenced regulation of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate dependent protein kinase A in *Magnaporthe grisea* (T.T. Hebert), M. E. Barr[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, 2018, 88(3): 1101-1109.
- [20] LIU S, DEAN RA. G protein alpha subunit genes control growth, development, and pathogenicity of *Magnaporthe grisea*[J]. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 1997, 10(9): 1075-1086.
- [21] NISHIMURA M, PARK G, XU JR. The G-beta subunit MGB1 is involved in regulating multiple steps of infection-related morphogenesis in *Magnaporthe grisea*[J]. *Molecular Microbiology*, 2003, 50(1): 231-243.
- [22] XU JY, LIU XY, ZHANG W, FENG WZ, LIU MX, YANG LY, YANG ZX, ZHANG HF, ZHANG ZG, WANG P. Hydrophobic cue-induced appressorium formation depends on MoSep1-mediated MoRgs7 phosphorylation and internalization in *Magnaporthe oryzae*[J]. *PLoS Genetics*, 2023, 19(5): e1010748.
- [23] XIAO Y, LV WY, TONG Q, XU Z, WANG ZY. The RasGEF MoCdc25 regulates vegetative growth, conidiation and appressorium-mediated infection in the rice blast fungus *Magnaporthe oryzae*[J]. *Fungal Genetics and Biology*, 2023, 168: 103825.
- [24] ZHOU XY, ZHANG HF, LI GT, SHAW B, XU JR. The cyclase-associated protein Cap1 is important for proper regulation of infection-related morphogenesis in *Magnaporthe oryzae*[J]. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(9): e1002911.
- [25] SELVARAJ P, THAM HF, RAMANUJAM R, NAQVI NI. Subcellular compartmentation, interdependency and dynamics of the cyclic AMP-dependent PKA subunits during pathogenic differentiation in rice blast[J]. *Molecular Microbiology*, 2017, 105(3): 484-504.
- [26] RAMANUJAM R, NAQVI NI. PdeH, a high-affinity cAMP phosphodiesterase, is a key regulator of asexual and pathogenic differentiation in *Magnaporthe oryzae*[J]. *PLoS Pathogens*, 2010, 6(5): e1000897.
- [27] YIN ZY, ZHANG XF, WANG JZ, YANG LN, FENG WZ, CHEN C, GAO CY, ZHANG HF, ZHENG XB, WANG P, ZHANG ZG. MoMip11, a MoRgs7-interacting protein, functions as a scaffolding protein to regulate cAMP signaling and pathogenicity in the rice blast fungus *Magnaporthe oryzae*[J]. *Environmental Microbiology*, 2018, 20(9): 3168-3185.
- [28] GOSWAMI RS, KISTLER HC. Heading for disaster: *Fusarium graminearum* on cereal crops[J]. *Molecular Plant Pathology*, 2004, 5(6): 515-525.
- [29] van de WALLE J, SERGENT T, PIRONT N, TOUSSAINT O, SCHNEIDER YJ, LARONDELLE Y. Deoxynivalenol affects *in vitro* intestinal epithelial cell barrier integrity through inhibition of protein synthesis[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2010, 245(3): 291-298.
- [30] AUDENAERT K, VANHEULE A, HÖFTE M, HAESAERT G. Deoxynivalenol: a major player in the multifaceted response of *Fusarium* to its environment[J]. *Toxins*, 2013, 6(1): 1-19.
- [31] BORMANN J, BOENISCH MJ, BRÜCKNER E, FIRAT D, SCHÄFER W. The adenylyl cyclase plays a regulatory role in the morphogenetic switch from vegetative to pathogenic lifestyle of *Fusarium graminearum* on wheat[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91135.
- [32] YIN T, ZHANG Q, WANG JH, LIU HQ, WANG CF, XU JR, JIANG C. The cyclase-associated protein FgCap1 has both protein kinase A-dependent and -independent functions during deoxynivalenol production and plant infection in *Fusarium*

- graminearum*[J]. *Molecular Plant Pathology*, 2018, 19(3): 552-563.
- [33] CHEN AH, JU ZZ, WANG JL, WANG J, WANG HK, WU JY, YIN YN, ZHAO YF, MA ZH, CHEN Y. The RasGEF FgCdc25 regulates fungal development and virulence in *Fusarium graminearum* via cAMP and MAPK signalling pathways[J]. *Environmental Microbiology*, 2020, 22(12): 5109-5124.
- [34] HU S, ZHOU XY, GU XY, CAO SL, WANG CF, XU JR. The cAMP-PKA pathway regulates growth, sexual and asexual differentiation, and pathogenesis in *Fusarium graminearum*[J]. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 2014, 27(6): 557-566.
- [35] LI CQ, ZHANG YH, WANG H, CHEN LF, ZHANG J, SUN ML, XU JR, WANG CF. The PKR regulatory subunit of protein kinase A (PKA) is involved in the regulation of growth, sexual and asexual development, and pathogenesis in *Fusarium graminearum*[J]. *Molecular Plant Pathology*, 2018, 19(4): 909-921.
- [36] JIANG C, CAO SL, WANG ZY, XU HJ, LIANG J, LIU HQ, WANG GH, DING MY, WANG QH, GONG C, FENG CJ, HAO CF, XU JR. An expanded subfamily of G-protein-coupled receptor genes in *Fusarium graminearum* required for wheat infection[J]. *Nature Microbiology*, 2019, 4(9): 1582-1591.
- [37] PHIL J. *Fusarium* mycotoxins: chemistry, genetics and biology - by Anne E. Desjardins[J]. *Plant Pathology*, 2007, 56(2): 337.
- [38] PARK AR, FU MM, SHIN JY, SON H, LEE YW. The protein kinase A pathway regulates zearalenone production by modulating alternative ZEB2 transcription[J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2016, 26(5): 967-974.
- [39] CAI YF, CHEN X, LI PX, REN WH, ZHANG Q, WANG YW, JIANG YN, ZHU PK, TOYODA H, XU L. Phosphorylation status of a conserved residue in the adenylate cyclase of *Botrytis cinerea* is involved in regulating photomorphogenesis, circadian rhythm, and pathogenicity[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1112584.
- [40] KLIMPEL A, GRONOVER CS, WILLIAMSON B, STEWART JA, TUDZYNSKI B. The adenylate cyclase (BAC) in *Botrytis cinerea* is required for full pathogenicity[J]. *Molecular Plant Pathology*, 2002, 3(6): 439-450.
- [41] LIN YW, RUAN HC, AKUTSE KS, LAI BC, LIN YZ, HOU YM, ZHONG FL. Ethylene and benzaldehyde emitted from postharvest tomatoes inhibit *Botrytis cinerea* via binding to G-protein coupled receptors and transmitting with cAMP-Signal pathway of the fungus[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(49): 13706-13717.
- [42] DOEHLEMANN G, BERNDT P, HAHN M. Different signalling pathways involving a G $\alpha$  protein, cAMP and a MAP kinase control germination of *Botrytis cinerea* conidia[J]. *Molecular Microbiology*, 2006, 59(3): 821-835.
- [43] TANG JJ, WU MD, ZHANG J, LI GQ, YANG L. *Botrytis cinerea* G protein  $\beta$  subunit Bcgb1 controls growth, development and virulence by regulating cAMP signaling and MAPK signaling[J]. *Journal of Fungi*, 2021, 7(6): 431.
- [44] FU YH, MARZLUF GA. *nit-2*, the major nitrogen regulatory gene of *Neurospora crassa*, encodes a protein with a putative zinc finger DNA-binding domain[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1990, 10(3): 1056-1065.
- [45] HARREN K, BRANDHOFF B, KNÖDLER M, TUDZYNSKI B. The high-affinity phosphodiesterase BcPde2 has impact on growth, differentiation and virulence of the phytopathogenic ascomycete *Botrytis cinerea*[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78525.
- [46] ZANG JP, YUAN XM, ZHAO FX, ZHANG K, CAO HZ, ZHANG J, SI HL, XING JH, DONG JG. The BcSDR1 gene is required for growth, development, and pathogenicity of *Botrytis cinerea*[J]. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 2018, 103: 122-129.
- [47] SI HL, ZHANG K, LI B, YUAN XM, ZANG JP, CAO HZ, XING JH, DONG JG. BcSDR1 is involved in regulation of glucose transport and cAMP and MAPK signaling pathways in *Botrytis cinerea*[J]. *Journal of Integrative Agriculture*, 2022, 21(9): 2628-2640.
- [48] ZHU WJ, XU XW, PENG F, YAN DZ, ZHANG SP, XU R, WU J, LI X, WEI W, CHEN WD. The cyclase-associated protein ChCAP is important for regulation of hyphal growth, appressorial development, penetration, pathogenicity, conidiation, intracellular cAMP level, and stress tolerance in *Colletotrichum higginsianum*[J]. *Plant Science*, 2019, 283: 1-10.
- [49] YIN K, CUI GB, BI XP, LIANG ML, HU ZJ, DENG YZ. Intracellular polyamines regulate redox homeostasis with cAMP-PKA signalling during sexual mating/filamentation and pathogenicity of *Sporisorium scitamineum*[J]. *Molecular Plant Pathology*, 2024, 25(1): e13393.

- [50] CAI EP, SUN SQ, DENG YZ, HUANG PS, SUN X, WANG YT, CHANG CQ, JIANG ZD. Histidine kinase Sln1 and cAMP/PKA signaling pathways antagonistically regulate *Sporisorium scitamineum* mating and virulence via transcription factor prf1[J]. *Journal of Fungi*, 2021, 7(8): 610.
- [51] CHANG CQ, CAI EP, DENG YZ, MEI D, QIU SX, CHEN BS, ZHANG LH, JIANG ZD. cAMP/PKA signalling pathway regulates redox homeostasis essential for *Sporisorium scitamineum* mating/filamentation and virulence[J]. *Environmental Microbiology*, 2019, 21(3): 959-971.
- [52] SUN LF, QIN J, RONG W, NI H, GUO HS, ZHANG J. Cellophane surface-induced gene, VdCSIN1, regulates hyphopodium formation and pathogenesis via cAMP-mediated signalling in *Verticillium dahliae*[J]. *Molecular Plant Pathology*, 2019, 20(3): 323-333.
- [53] CAO HJ, ZHANG JJ, YONG ML, YU MN, SONG TQ, YU JJ, PAN XY, LIU YF. The cyclase-associated protein UvCap1 is required for mycelial growth and pathogenicity in the rice false smut fungus[J]. *Phytopathology Research*, 2021, 3(1): 5.
- [54] LI X, LIU Y, TAN XQ, LI DL, YANG XY, ZHANG X, ZHANG DY. The high-affinity phosphodiesterase PcPdeH is involved in the polarized growth and pathogenicity of *Phytophthora capsici*[J]. *Fungal Biology*, 2020, 124(3/4): 164-173.
- [55] JURICK WM, ROLLINS JA. Deletion of the adenylate cyclase (*sac1*) gene affects multiple developmental pathways and pathogenicity in *Sclerotinia sclerotiorum*[J]. *Fungal Genetics and Biology*, 2007, 44(6): 521-530.
- [56] GARCÍA-MARTÍNEZ J, ADÁM AL, AVALOS J. Adenylyl cyclase plays a regulatory role in development, stress resistance and secondary metabolism in *Fusarium fujikuroi*[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e28849.
- [57] KOHUT G, OLÁH B, ADÁM AL, GARCÍA-MARTÍNEZ J, HORNOK L. Adenylyl cyclase regulates heavy metal sensitivity, bikaverin production and plant tissue colonization in *Fusarium proliferatum*[J]. *Journal of Basic Microbiology*, 2010, 50(1): 59-71.
- [58] CHOI YE, XU JR. The cAMP signaling pathway in *Fusarium verticillioides* is important for conidiation, plant infection, and stress responses but not fumonisin production[J]. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 2010, 23(4): 522-533.
- [59] WANG J, ZHOU G, YING SH, FENG MG. Adenylate cyclase orthologues in two filamentous entomopathogens contribute differentially to growth, conidiation, pathogenicity, and multistress responses[J]. *Fungal Biology*, 2014, 118(4): 422-431.
- [60] YANG KL, QIN QP, LIU YH, ZHANG LM, LIANG LL, LAN HH, CHEN CH, YOU YC, ZHANG F, WANG SH. Adenylyl cyclase AcyA regulates development, aflatoxin biosynthesis and fungal virulence in *Aspergillus flavus*[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2016, 6: 190.
- [61] WANG WL, WANG MS, WANG JY, ZHU CY, CHUNG KR, LI HY. Adenylyl cyclase is required for cAMP production, growth, conidial germination, and virulence in the citrus green mold pathogen *Penicillium digitatum*[J]. *Microbiological Research*, 2016, 192: 11-20.
- [62] ZHU WJ, ZHOU M, XIONG ZY, PENG F, WEI W. The cAMP-PKA signaling pathway regulates pathogenicity, hyphal growth, appressorial formation, conidiation, and stress tolerance in *Colletotrichum higginsianum*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 1416.
- [63] YU FW, GU Q, YUN YZ, YIN YN, XU JR, SHIM WB, MA ZH. The TOR signaling pathway regulates vegetative development and virulence in *Fusarium graminearum*[J]. *The New Phytologist*, 2014, 203(1): 219-232.
- [64] WANG YH, ZHENG X, LI GH, WANG X. TORC1 signaling in fungi: from yeasts to filamentous fungi[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(1): 218.
- [65] SUN GC, QI XB, WILSON RA. A feed-forward subnetwork emerging from integrated TOR- and cAMP/PKA-signaling architecture reinforces *Magnaporthe oryzae* appressorium morphogenesis[J]. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 2019, 32(5): 593-607.
- [66] MARROQUIN-GUZMAN M, WILSON RA. GATA-dependent glutaminolysis drives appressorium formation in *Magnaporthe oryzae* by suppressing tor inhibition of cAMP/PKA signaling[J]. *PLoS Pathogens*, 2015, 11(4): e1004851.
- [67] LIU NN, FLANAGAN PR, ZENG JM, JANI NM, CARDENAS ME, MORAN GP, KÖHLER JR. Phosphate is the third nutrient monitored by TOR in *Candida albicans* and provides a target for fungal-specific indirect TOR inhibition[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(24): 6346-6351.

- [68] HAMEL LP, NICOLE MC, DUPLESSIS S, ELLIS BE. Mitogen-activated protein kinase signaling in plant-interacting fungi: distinct messages from conserved messengers[J]. *The Plant Cell*, 2012, 24(4): 1327-1351.
- [69] KILANI J, DAVANTURE M, SIMON A, ZIVY M, FILLINGER S. Comparative quantitative proteomics of osmotic signal transduction mutants in *Botrytis cinerea* explain mutant phenotypes and highlight interaction with cAMP and Ca<sup>2+</sup> signalling pathways[J]. *Journal of Proteomics*, 2020, 212: 103580.
- [70] YIN ZY, TANG W, WANG JZ, LIU XY, YANG LN, GAO CY, ZHANG JL, ZHANG HF, ZHENG XB, WANG P, ZHANG ZG. Phosphodiesterase MoPdeH targets MoMck1 of the conserved mitogen-activated protein (MAP) kinase signalling pathway to regulate cell wall integrity in rice blast fungus *Magnaporthe oryzae*[J]. *Molecular Plant Pathology*, 2016, 17(5): 654-668.
- [71] LI Y, ZHANG X, HU S, LIU HQ, XU JR. PKA activity is essential for relieving the suppression of hyphal growth and appressorium formation by MoSfl1 in *Magnaporthe oryzae*[J]. *PLoS Genetics*, 2017, 13(8): e1006954.
- [72] REN JY, ZHANG YH, WANG YH, LI CL, BIAN ZY, ZHANG X, LIU HQ, XU JR, JIANG C. Deletion of all three MAP kinase genes results in severe defects in stress responses and pathogenesis in *Fusarium graminearum*[J]. *Stress Biology*, 2022, 2(1): 6.
- [73] LI GT, ZHOU XY, KONG LG, WANG YL, ZHANG HF, ZHU H, MITCHELL TK, DEAN RA, XU JR. MoSfl1 is important for virulence and heat tolerance in *Magnaporthe oryzae*[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19951.
- [74] GONG C, HUANG JQ, SUN DY, XU DY, GUO YQ, KANG JG, NIU G, WANG CF. FgSfl1 and its conserved PKA phosphorylation sites are important for conidiation, sexual reproduction, and pathogenesis in *Fusarium graminearum*[J]. *Journal of Fungi*, 2021, 7(9): 755.
- [75] KAFFARNIK F, MÜLLER P, LEIBUNDGUT M, KAHMANN R, FELDBRÜGGE M. PKA and MAPK phosphorylation of Prf1 allows promoter discrimination in *Ustilago maydis*[J]. *The EMBO Journal*, 2003, 22(21): 5817-5826.
- [76] QI C, SORRENTINO S, MEDALIA O, KORKHOV VM. The structure of a membrane adenylyl cyclase bound to an activated stimulatory G protein[J]. *Science*, 2019, 364(6438): 389-394.
- [77] EMERY AC, EIDEN MV, EIDEN LE. A new site and mechanism of action for the widely used adenylate cyclase inhibitor SQ22,536[J]. *Molecular Pharmacology*, 2013, 83(1): 95-105.
- [78] HASAN AU, KITTIKULSUTH W, YAMAGUCHI F, MUSARRAT ANSARY T, RAHMAN A, SHIBAYAMA Y, NAKANO D, HITOMI H, TOKUDA M, NISHIYAMA A. IBMX protects human proximal tubular epithelial cells from hypoxic stress through suppressing hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression[J]. *Experimental Cell Research*, 2017, 358(2): 343-351.
- [79] GU QN, CHEN MJ, HUANG JB, WEI YD, HSIANG T, ZHENG L. Multifaceted roles of the Ras guanine-nucleotide exchange factor *ChRgf* in development, pathogenesis, and stress responses of *Colletotrichum higginsianum*[J]. *Phytopathology*, 2017, 107(4): 433-443.
- [80] TRESGUERRES M, BUCK J, LEVIN LR. Physiological carbon dioxide, bicarbonate, and pH sensing[J]. *Pflügers Archiv*, 2010, 460(6): 953-964.
- [81] FU T, PARK HH, KIM KS. Role of the cAMP signaling pathway in the dissemination and development on pepper fruit anthracnose disease caused by *Colletotrichum scovillei*[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 1003195.
- [82] COHEN P, COHEN PTW. Protein phosphatases come of age[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1989, 264(36): 21435-21438.