

## 丝状真菌细胞凋亡研究进展

姜俏, 林琳, 汪天虹\*

(山东大学微生物技术国家重点实验室, 济南 250100)

**摘要:** 细胞凋亡是真核生物中保守而重要的细胞死亡机制, 与癌症、艾滋病等多种疾病密切相关。与酵母菌这一细胞凋亡模式生物相比, 丝状真菌凋亡研究起步较晚但具有其独特的优势。近年来丝状真菌细胞凋亡的内外源诱因、细胞凋亡的特征以及信号传导通路等方面的研究进展迅速。丝状真菌, 尤其是构巢曲霉和烟曲霉有望成为细胞凋亡研究新的模式物种。此外, 研究丝状真菌细胞凋亡现象在农业和医疗领域也具有重要的应用价值, 可为生物防治和人类真菌病的治疗提供新的思路。工业丝状真菌细胞凋亡研究有助于构建性状更加优良的工程菌株。

**关键词:** 细胞凋亡; 丝状真菌; 内外源诱因; 信号转导通路

**中图分类号:** Q932 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2008) 04-0551-05

细胞凋亡 (Apoptosis) 属于程序性细胞死亡 (Program Cell Death, PCD), 是受到精密调控的细胞自杀过程, 与多种生命过程密切相关。在高等动物中细胞凋亡紊乱可导致多种疾病, 如癌症、艾滋病等<sup>[1,2]</sup>。因此细胞凋亡一直是生命科学领域研究的前沿与热点。

动物细胞凋亡研究虽然取得了一定的进展, 但由于调控因素复杂, 研究人员希望寻求进化上较低等的真核生物作为模式生物, 其中酵母和丝状真菌最有望中选。目前已有真菌中的研究成果被成功用于指导发现动物中未知的凋亡因子的报道。如 Madeo 等在酿酒酵母中发现 *CDC48* 的点突变 (*cdc48*<sup>S565G</sup>) 能导致酵母细胞凋亡<sup>[3]</sup>。此后, Shirogane 等在人类 B 细胞中得到了 *CDC48* 的同源物 *VCP/p97*, 并证明 *VCP/p97* 突变也能引起 B 细胞凋亡<sup>[4]</sup>。此外, 通过研究动物或植物致病丝状真菌的细胞凋亡可以为生物农药和抗真菌药物的研制提供新的思路。

### 1 细胞凋亡的保守性与新的模式生物

真菌中最初的细胞凋亡研究来自单细胞真核生

物酵母<sup>[3]</sup>。而 1998 年 Roze 等报道生孢中的总状毛霉 (*Mucor racemosus*) 在洛伐他汀 (Lovastatin) 的诱导下可发生细胞凋亡, 这是丝状真菌中相关研究的最早报道<sup>[5]</sup>。此后, 进一步研究发现多种外源和内源因素均可诱发丝状真菌细胞凋亡。其现象与动物细胞凋亡具有相似的表型和生理生化特征, 如细胞核染色体收缩, 细胞质液泡化, 细胞膜磷脂酰丝氨酸 (phosphatidyl serine, PS) 外翻, 染色质 DNA 断裂等。另外, Chen 和 Barhoom 分别发现, 在酿酒酵母和紫花苜蓿的真菌病原体胶孢炭疽菌 (*Colletotrichum gloeosporioides*) 中表达人源抗凋亡基因 Bcl-2 能抑制细胞凋亡过程<sup>[6,7]</sup>。

Fedorova 等用生物信息学方法分析丝状真菌细胞程序性死亡的分子机器, 证实丝状真菌中确实存在潜在的凋亡核心因子。在曲霉基因组中利用 BLASTp 系统发生学重建法 (BLASTp-plus-phylogeny reconstruction approach) 找到了约 61 种人和小鼠凋亡核心分子的类似物。而通过 BLASTp 相似性检索, 发现曲霉含有 39 种酵母凋亡蛋白的同源物, 如 metacaspase、HtrA2 等。而且

基金项目: 国家自然科学基金(30470052, 30670029); 国家“973项目”(2003CB716006, 2004CB719702)

\*通讯作者。Tel: +86-531-88366118; Fax: +86-531-88565610; E-mail: wangtianhong@sdu.edu.cn

作者简介: 姜俏(1983-), 女, 山东人, 硕士研究生, 从事丝状真菌分子与细胞生物学研究。E-mail: jiangqiao-kitty@163.com

收稿日期: 2007-08-10; 修回日期: 2007-01-01

与酵母一样, 丝状真菌也缺乏 *bax/bcl-2* 家族蛋白和 P53 等动物凋亡的上游因子。此外, AMID 家族树状拓扑学分析表明: 丝状真菌的凋亡机制比酵母复杂, 与动物的相似度更高。曲霉中 AMID、IAP、HtrA、CulA 等与人类细胞相似度更高。而且在丝状真菌中还发现了酵母菌没有的凋亡关键组分 APAF、PARP 和 AMID 等<sup>[8]</sup>。

通过对瑞氏木霉(*Trichoderma reesei*)基因组进行分析, 我们也发现多种潜在的细胞凋亡调节因子。如在染色体骨架(scaffold)16 上含有凋亡抑制蛋白 1(Inhibitor of apoptosis protein, IAP1)以及杆状病毒凋亡抑制蛋白重复系列(baculovirus IAP repeat, BIR)蛋白。而染色体骨架 5 上含有的线粒体核糖体小亚基组分, 是死亡相关蛋白(Death Associated Protein, DAP)的潜在调节因子。此外, 在瑞氏木霉基因组中还含有 Bax 介导的凋亡抑制因子 BI-1(Bax-mediated apoptosis inhibitor, BI-1), Fas 介导的凋亡抑制因子 FAIM (Fas-mediated apoptosis inhibitor, FAIM), 凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)等 10 余种潜在的调节因子。综合以上证据说明, 丝状真菌凋亡机器在进化中位于动物细胞和酵母细胞之间; 细胞凋亡机制在丝状真菌具有保守性同时更为简单。因此, 丝状真菌尤其是曲霉属可以作为细胞凋亡研究新的模式生物。

## 2 细胞凋亡的内外源诱因

丝状真菌在生活史的各个阶段都能经历细胞凋亡过程。药物、蛋白质、化学小分子以及一些生理变化均能诱导丝状真菌细胞凋亡。

动物细胞凋亡药物 Lovastatin 在总状毛霉(*M. racemosus*)生孢过程中同样能导致细胞凋亡, 该过程与 cAMP 信号通路有关<sup>[5]</sup>。需要指出的是, 毛霉是目前唯一能观察到 DNA 阶梯状断裂(DNA ladder)的真菌。虽然 DNA ladder 在动物细胞凋亡过程中非常普遍, 但可能由于异染色质结构的差异, 真菌中很少能观察到。Cheng 等发现鞘氨基长链碱基二氢鞘胺醇(dihydrosphingosine, DHS)和植物鞘氨醇(phytosphingosine, PHS)具有真菌毒性, 能导致构巢曲霉(*A.nidulans*)细胞凋亡, 且该过程依赖新蛋白质的合成<sup>[9]</sup>。而 Leiter 等报道产黄青霉(*Penicillium chrysogenum*)分泌的富含半胱氨酸的抗真菌蛋白(Penicillium antifungal protein, PAF), 也能抑制构巢曲霉生长, 同时诱导细胞凋亡并产生活性氧物质

(reactive oxygen species, ROS)<sup>[10]</sup>。Semighini 等证明具有群体感应功能的无环倍半萜醇法尼醇(farnesol)虽不影响构巢曲霉的菌丝形态发育, 但能引发细胞凋亡。线粒体、ROS 以及异三聚体 G 蛋白复合物参与了法尼醇诱导的细胞凋亡竞争策略<sup>[11]</sup>。由于构巢曲霉本身不分泌法尼醇, 因此该反应是用于响应其他真菌所产生的法尼醇, 代表了微生物的一种竞争策略。

条件致病真菌烟曲霉(*A. fumigatus*)在培养基葡萄糖耗尽进入静态期后, 细胞生存能力快速下降, 并出现磷脂酰丝氨酸 (Phosphatidylserine, PS)外翻、DNA 片段化等凋亡形态。该过程依赖新蛋白质的合成和 metacaspase 的参与。Metacaspase 是半胱氨酸蛋白酶, 属于 caspase 蛋白酶家族, 其活化与细胞凋亡发生有直接关系。当培养基中存在广谱 caspase 抑制剂 Z-FAD-fmk 时, 凋亡表型被阻断<sup>[12]</sup>。这一结果证明发生的是凋亡而非坏死作用。因为坏死是被动过程, 不依赖新蛋白质的合成, 也不需要 caspase 的参与。此外, 低浓度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和抗真菌药物两性霉素 B(amphotericin B)也能产生类似的效应<sup>[13]</sup>。但高浓度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和抗真菌药会引起坏死而非凋亡。与此类似, 我们在研究瑞氏木霉细胞凋亡现象时也发现低剂量的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 能导致细胞凋亡, 并伴随细胞质液泡化、ROS 产生和染色体片断化等典型特征; 而提高 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 剂量则出现坏死(necrosis)现象(实验结果另文报道)。

Barhoom 等报道在胶孢炭疽菌(*C. Gloeosporioides*)中表达前凋亡蛋白 Bax 可导致细胞凋亡, 而表达动物来源的抗凋亡蛋白 Bcl-2 则能避免死亡延长寿命。有趣的是, 表达 Bcl-2 还能引起菌丝量, 孢子数以及真菌致病性等方面的巨大变化<sup>[7]</sup>。这些证据证明凋亡机器与形态发育密切相关, 能够提高丝状真菌对不同环境的适应性。此外, Chen 和 Dickman 证明刺盘孢菌(*C. trifolii*)显性激活的 Ras(dominant activated Ras, DARas)发生突变可导致真菌异常的生长发育和细胞凋亡。但该过程仅发生在营养受限的条件下<sup>[14]</sup>。担子菌灰盖鬼伞(*Coprinus cinereus*)有性繁殖过程中, 具有一种由细胞凋亡引起的“白帽突变”(white-cap mutant)现象, 即细胞周期在减数分裂中期停滞, 引起特异性的细胞凋亡。相邻细胞不受影响, 子实体继续发育成熟从而具有“白帽”的外观<sup>[15]</sup>。

## 3 细胞凋亡信号转导通路

目前人们对于真菌细胞凋亡的信号转导通路已

经有了初步的认识。其中酵母细胞凋亡机制研究的最为透彻<sup>[16]</sup>。最近 Gourlay 等综述了参与酵母细胞凋亡调节的两条通路, 即 Ras 通路和性激素应答通路。ROS 和 metacaspase/YCA1 在其中起核心作用<sup>[17]</sup>。与之相似, 丝状真菌中线粒体 ROS、metacaspase 以及 Ras、G 蛋白等同样在凋亡调控中起到重要作用。

线粒体是真核细胞的能量工厂, 参与多种调控过程。动物细胞凋亡存在线粒体通路, 而真菌凋亡也依赖有功能的线粒体<sup>[18,19]</sup>并产生 ROS<sup>[20]</sup>, 后者参与了许多真菌细胞凋亡的调控。如 Chen 和 Dickman 报道 DARas 突变导致的刺盘孢菌(*C. trifolii*)细胞凋亡过程中, ROS 水平升高。外源添加抗氧化剂 L-脯氨酸能避免死亡并回复野生型表型<sup>[14]</sup>。同样, 法尼醇介导的构巢曲霉(*A. nidulans*)细胞凋亡也依赖于 ROS; 抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)和 L-脯氨酸可部分挽救凋亡表型<sup>[11]</sup>。然而需要指出的是, 并非所有凋亡通路都依赖 ROS 的作用, 例如同样在构巢曲霉中, 鞘氨基长链碱基诱导的细胞凋亡不需要 ROS 的参与, 利用自由基旋转陷阱(free radical spin trap)的策略消耗 ROS 对细胞凋亡并无影响<sup>[9]</sup>。

小 GTP 结合蛋白 Ras 能调节信号传导, 控制细胞的生长分化。近 30% 的人类肿瘤中发现 Ras 的组成型表达。近年来发现, Ras 也参与了丝状真菌细胞凋亡调控。通过改变 *ras1*、*cdc35* (编码腺苷酸环化酶)、*tpk1* 和 *tpk2* (编码 PKA 调节亚基)使 Ras 信号失活, 能抑制或推迟白假丝酵母的细胞凋亡。相反, 激活 Ras 的突变, 如 *RAS1*<sup>Val13</sup> 能加速细胞凋亡<sup>[21]</sup>。此外, 刺盘孢菌 DARas 显性突变体也表现为发育异常和细胞凋亡。*ras* 基因(*Ct-ras*) 活性突变引发小鼠中的致癌表型, 表明这种真菌 Ras 基因在哺乳动物中具有致癌能力。有趣的是, 在刺盘孢菌中显性激活“原癌性”Ras (即 DARas)能产生营养依赖性反应。在营养缺陷条件下, DARas 突变体出现异常的菌丝增殖, 极性生长缺陷以及分化减弱(产生分生孢子及附着胞)等现象。而在丰富培养基中, 这些突变子的菌丝生长和发育都很正常<sup>[14]</sup>。这一现象说明 *Ct-Ras* 可能参与调节营养感知的信号通路。

在构巢曲霉中, 抗真菌蛋白 PAF 和法尼醇诱导的细胞凋亡均需要 G 蛋白 FadA 的参与。阻断 G 蛋白信号的突变体对法尼醇具有完全的抗性。*flbA* 和 *fadA* 基因分别编码 G 蛋白调节信号(RGS)和异三聚体 G 蛋白  $\alpha$  亚基。增强  $G\alpha$  亚基的 GTPase 活性的  $\Delta flbA$

突变子不能挽救 PAF 介导的细胞凋亡; 而提高 G 蛋白信号的  $\Delta flbA$  突变子加强了菌株对刺激的敏感性<sup>[22]</sup>。这些结果显示 PAF 的细胞毒性需要 G 蛋白信号的参与。此外, 前期研究表明多种真菌中存在 G 蛋白与 cAMP 的分子交谈(crosstalk)。因此人们预测 cAMP 能影响细胞凋亡并加以验证。在 Lovastatin 诱导毛霉细胞凋亡过程中, 添加二丁酰腺环腺一磷(dibutyryl-cAMP)可使毛霉由菌丝态变成酵母态, 并强烈抑制细胞死亡。加入渥曼青霉素(wortmannin)对该过程有协同作用。因此 cAMP 信号通路也是细胞凋亡调控的重要组成<sup>[5,23]</sup>。从这些结果中可以看出, 虽然目前对于丝状真菌信号通路有了一定的认识, 但还有很多问题值得探讨, 如 Ras 和 G 蛋白是通过平行机制引发凋亡还是在线性通路中存在相互作用, 就是很有吸引力的课题。

Caspase 是动物细胞凋亡中起重要作用的一类蛋白酶家族。最初通过简单检索认为在植物和真菌中没有 Caspase。2000 年 Uren 等使用新的检索方法 PSI-BLAST 找到了 caspase 的同源物 paracaspases 和 metacaspases<sup>[24]</sup>。其中 metacaspases 存在于真菌、植物和原生生物中。Madeo 等人在酵母中证实 YCA1 具有 metacaspases 的功能<sup>[25]</sup>。而 Mousavi 等搜索烟曲霉全基因组序列并得到两个 metacaspase, 它们与裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)的同源性最高<sup>[12]</sup>。进一步的研究表明, 广谱 caspase 抑制剂 2-FAD-fmk 可以使静止期的烟曲霉细胞凋亡表型消失, 说明 metacaspase 参与了这一凋亡过程。此外, 鞘氨基长链碱基引起的构巢曲霉细胞凋亡过程也需要 metacaspases 的参与。

我们对瑞氏木霉基因组分析后发现瑞氏木霉也含有两个假想的 metacaspase p20 亚基, 分别位于细胞骨架 8 和 16 上。进一步分析多种丝状真菌后发现: 粗糙链孢霉(*Neurospora crassa*)、柄孢霉(*Podospora anserina*)、毛壳霉(*Chaetomium globosum*)、玉蜀黍赤霉(*Gibberella zeae*)等均含有 metacaspases, data not shown。此外, 与烟曲霉类似, 曲霉属的多种真菌也都含有 metacaspases, 如构巢曲霉(*A. nidulans*)、米曲霉(*A. oryzae*)等。这些结果进一步说明了凋亡机制的保守性以及用丝状真菌作为模式生物的可行性。笔者目前已得到 metacaspase 被干扰的瑞氏木霉菌株, 正在检测其性状。

#### 4 丝状真菌细胞凋亡研究的应用价值

丝状真菌是多种重要农作物的病原体, 真菌感

染可造成极大的经济损失。防治真菌的方法很多,但普遍效果不佳还有负作用。因此利用真菌自身 PCD 防治病原真菌有广阔的应用前景。深入研究将有望得到健康环保的新型生物农药。此外,丝状真菌一直被用作生物除草剂,如植物炭疽病的真菌病原体刺盘孢菌(商品名 Collego),被用于防除水稻、大豆田的豆科杂草有节鬘豆(*Aeschynomene virginica*)。通过表达外源 Bcl-2 基因抑制其细胞凋亡过程,发现真菌寿命延长,抗逆性增加,菌丝生物量提高,特别是寄生性增强。这些性质将提高除草真菌产量,延长产品的保质期,并能降低运输储藏过程中对环境温度的要求<sup>[14]</sup>。此外,瑞氏木霉是常用的工业菌株,目前本实验室也在尝试通过转入抗凋亡基因改善其在工业发酵中的性状。

此外,动物性真菌病原体对人类健康构成了很大威胁。条件致病菌烟曲霉(*A. fumigatus*)是侵袭性肺曲霉病的常见诱因并且能导致过敏、哮喘以及真菌毒素中毒。该属的其他种,如黄曲霉(*A. flavus*),土曲霉(*A. terreus*),黑曲霉(*A. niger*)等也能引发人或动物疾病<sup>[12]</sup>。利用细胞程序性死亡治疗真菌病具有诱人的前景。包括两性霉素 B 和雷帕霉素在内的许多抗菌剂,其药理基础在于诱导真菌细胞凋亡级联反应<sup>[13]</sup>。由于药物治疗真菌毒性高,抗药性逐渐增强,目前可供选择的抗真菌药物非常有限,进一步研究细胞凋亡将为寻找新的抗真菌疗法提供思路。

PCD 在宿主病原菌互作中也扮演了重要的角色<sup>[11]</sup>。一方面,宿主通过启动自身凋亡程序避免病原菌的传播;另一方面,病原菌利用 PCD 控制自身种群数量并且逃避早期免疫应答,甚至利用宿主的凋亡程序完成生命周期。这种协同进化的机制提示我们,设法开启宿主诱导的病原体 PCD 可能是抗真菌治疗新的思路。

## 5 小结和展望

细胞凋亡是真核生物中保守的生命过程,凋亡分子机器随着真核生物进化而进化。真菌中酵母的细胞凋亡研究比较深入,揭示了许多核心分子及传导通路<sup>[26,27]</sup>。丝状真菌中的研究虽然起步较晚却发展迅速。丝状真菌细胞凋亡研究具有很多优势:与酵母相比,丝状真菌出现了简单的细胞分化,在进化上更加高等;而与动物相比,丝状真菌细胞过程又相对简单,因此丝状真菌有望成为细胞凋亡研究新的模式生物,特别是已完成全基因组测序的真菌<sup>[8, 28]</sup>。当然,丝状真菌细胞凋亡研究目前处于起步阶段,还有许多问

题需要探讨,包括发现更多的凋亡因子;特别是发掘动物细胞中尚未发现的凋亡因子;了解凋亡与其他死亡形式之间的相互作用及其分子开关,了解凋亡基因如何参与丝状真菌的发育过程等。可以预见,未来很长时间内丝状真菌细胞凋亡课题将受到更多的关注。该项研究不仅为人类癌症,艾滋病,细胞周期紊乱等研究提供简单的模式物种和理论指导,也将为真菌病治疗和生物防治提供新的思路。此外,通过对工业丝状真菌细胞凋亡的研究,有望构建性状更加优良的工程菌株。

## 参 考 文 献

- [1] Brown JM, Attardi LD. The role of apoptosis in cancer development and treatment response. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(3): 231–237.
- [2] Gougeon ML. Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(5): 392–404.
- [3] Madeo F, Frohlich E, Frohlich KU. A yeast mutant showing diagnostic markers of early and late apoptosis. *J Cell Biol*, 1997, 729–734.
- [4] Shirogane T, Fukada T, Muller JM, *et al.* Synergistic roles for Pim-1 and c-Myc in STAT3-mediated cell cycle progression and antiapoptosis. *Immunity*, 1999, 11(6): 709–719.
- [5] Roze LV, Linz JE. Lovastatin triggers an apoptosis-like cell death process in the fungus *Mucor racemosus*. *Fungal Genet Biol*, 1998, 25: 119–133.
- [6] Chen SR, Dunigan DD, Dickman MB. Bcl-2 family members inhibit oxidative stress-induced programmed cell death in *Saccharomyces cerevisiae*. *Free Radic Biol Med*, 2003a, 34: 1315–1325.
- [7] Barhoom S, Sharon A. Bcl-2 proteins link programmed cell death with growth and morphogenetic adaptations in the fungal plant pathogen *Colletotrichum gloeosporioides*. *Fungal Genet Biol*, 2006, 44(1): 32–43.
- [8] Fedorova N, Badger J, Robson G, *etal.* Comparative analysis of programmed cell death pathways in filamentous fungi. *BMC Genomics*, 2005, 6: 177.
- [9] Cheng J, Park TS, Chio LC, *etal.* Induction of apoptosis by sphingoid long-chain bases in *Aspergillus nidulans*. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 163–177.
- [10] Leiter E, Szappanos H, Oberparleiter C, *etal.* Antifungal protein PAF severely affects the integrity of the plasma membrane of *Aspergillus nidulans* and induces an apoptosis-like phenotype. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 2445–2453.
- [11] Semighini CP, Hornby JM, Dumitru R, *etal.* Farnesol-induced apoptosis in *Aspergillus nidulans* reveals a possible mechanism

- for antagonistic interactions between fungi. *Mol Microbiol*, 2006, 59: 753–764.
- [12] Mousavi SA, Robson GD. Entry into stationary phase is associated with a rapid loss of viability and an apoptotic-like phenotype in the opportunistic pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Fungal Genet Biol*, 2003, 39: 221–229.
- [13] Mousavi SA, Robson GD. Oxidative and amphotericin B-mediated cell death in the opportunistic pathogen *Aspergillus fumigatus* is associated with an apoptotic-like phenotype. *Microbiology Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5: 305–315.
- [14] Chen C, Dickman MB. Proline suppresses apoptosis in the fungal pathogen *Colletotrichum trifolii*. *Proc Natl Acad Sci*, 2005, 102: 3459–3464.
- [15] Lu BC, Gallo N, Kües U. White-cap mutants and meiotic apoptosis in the basidiomycete *Coprinus cinereus*. *Fungal Genet Biol*, 2003, 39: 82–93.
- [16] Madeo F, Herker E, Wissing J, Jungwirth S, et al. Apoptosis in yeast. *Curr Opin Microbiol*, 2004, 7: 655–660.
- [17] Gourlay CW, Du W, Ayscough KR. Apoptosis in yeast—mechanisms and benefits to a unicellular organism. *Mol Microbiol*, 2006, 62(6): 1515–1521.
- [18] Eisenberg T, Buttner S, Kroemer G, et al. The mitochondrial pathway in yeast. *Apoptosis*, 2007, 12(5): 1011–1023.
- [19] Hardwick JM, Cheng WC. Mitochondrial programmed cell death pathways in yeast. *Dev Cell*, 2004, 7: 630–632.
- [20] Fabrizio P, Battistella L, Vardavas R, et al. Superoxide is a mediator of an altruistic aging program in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Cell Biol*, 2004, 166: 1055–1067.
- [21] Phillips AJ, Crowe JD, Ramsdale M. Ras pathway signaling accelerates programmed cell death in the pathogenic fungus *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103: 726–731.
- [22] Yu JH, J Wieser TH, Adams. The *Aspergillus* FlbA RGS domain protein antagonizes G protein signaling to block proliferation and allow development. *EMBO J*, 1996, 15: 5184–5190.
- [23] Barhoom S, Sharon A. cAMP regulation of “pathogenic” and “saprophytic” fungal spore germination. *Fungal Genet Biol*, 2004, 41: 317–326.
- [24] Uren GA, O’Rourke K, Aravind L, et al. Identification of paracaspases and metacaspases: two ancient families of caspase-like proteins, one of which plays a key role in MALT lymphoma. *Mol Cell*, 2000, 6: 961–967.
- [25] Madeo F, Herker E, Maldener C, et al. A caspase-related protease regulates apoptosis in yeast. *Mol Cell*, 2002, 9: 911–917.
- [26] Buttner S, Eisenberg T, Herker E, et al. Why yeast cells can undergo apoptosis: death in times of peace, love, and war. *J Cell Biol*, 2006, 175(4): 521–525.
- [27] Fröhlich KU, Heike F, Christoph R. Yeast apoptosis—From genes to pathways. *Seminars in Cancer Biology*, 2007, 17: 112–121.
- [28] Jeon J, Park SY, Chi MH, et al. Genome-wide functional analysis of pathogenicity genes in the rice blast fungus. *Nat Genet*, 2007, 39(4): 561–566.

## Progress in research on apoptosis in filamentous fungi—A Review

Qiao Jiang, Lin Lin, Tianhong Wang\*

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

**Abstract:** Apoptosis is a conserved mechanism that plays an essential role in eukaryotes. Malfunction of apoptosis contributes to many human diseases including cancer and AIDS. Compared with yeast, a monocellular eukaryote, which is the model organism for apoptosis research, investigation on filamentous fungi apoptosis has particular advantages, which remained unrecognized until recent years. Filamentous fungi, especially *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus Fumigatus*, are expected to become new model species. Research on filamentous fungi apoptosis also has important value in agriculture and medical care, providing new ideas for the biocontrol and therapies of human mycosis. This review describes progress regarding the phenotypes, exogenous/endogenous inducers and signal pathways of apoptosis in filamentous fungi.

**Keywords:** apoptosis; filamentous fungi; exogenous/endogenous inducers; signal pathways

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30470052, 30670029) and the Key Project of China National Programs for Fundamental Research and Development (2003CB716006, 2004CB719702).

\*Corresponding author. Tel: +86-531-88366118; Tax: +86-531-88565610; E-mail: wangtianhong@sdu.edu.cn

Received: 10 August 2007/ Revised: 1 January 2008