

王丽

吉林大学特聘教授，博士研究生导师。现任吉林大学基础医学院病原生物学系主任、吉林大学真菌研究中心主任。主要从事真菌感染的诊断、致病机制、耐药机制等方面的研究。曾获国际真菌学会（ISHAM）“最佳学术贡献奖”，为亚洲人首次获奖。获长春市百名优秀科技工作者、吉林省卫生系统拔尖人才、吉林省优秀海外归国人才。担任亚太医学真菌理事会理事，国家自然科学基金二审专家。主持国家自然科学基金重大国际合作等课题20余项，发表研究论文80余篇，获得省级科技奖2项。



压力应激影响烟曲霉致病力的研究进展

卫芸芸 贺丹 王丽[✉]

吉林大学基础医学院病原生物学系 吉林 长春 130021

摘要：烟曲霉是环境中广泛存在的腐生真菌，是重要的机会致病菌。近年来随着免疫受损人群的增多，烟曲霉引起侵袭性曲霉病不断增加，在深部丝状真菌感染中居于首位。由于宿主体内环境与自然环境存在诸多差异，使得烟曲霉孢子适应体内环境条件是其能够生存并致病的前提。研究发现烟曲霉适应宿主环境的能力，如温度、氧化应激、渗透压、缺氧、营养缺乏等，与其致病力密切相关。对压力应激与致病力关系的研究有助于解析烟曲霉的致病机制，可为研发烟曲霉感染诊治的新途径提供理论基础。本文对烟曲霉的压力应激与其致病力的关系进行了综述。

关键词：烟曲霉，压力应激，致病力，温度适应性，氧化应激，渗透压应激

Effects of stress responses on pathogenicity of *Aspergillus fumigatus*: a reviewWEI Yun-Yun HE Dan WANG Li[✉]

Department of Pathogenobiology, College of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China

Abstract: *Aspergillus fumigatus* is a widespread saprophytic fungus in the environment, and it is an important opportunistic pathogen. In recent years, with numbers of immunocompromised patients, invasive aspergillosis caused by *A. fumigatus* is increasing, which has highest morbidity in systemic filamentous fungal infections. Due to the differences between natural environment and host microenvironment, on the premise of the conidia adapting to the microenvironment that *A. fumigatus*

基金项目：国家自然科学基金（81271802）

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81271802).

✉ Corresponding author. E-mail: wli99@jlu.edu.cn

Received: 2018-07-10, accepted: 2018-09-27

can survive inside the host and cause infection. It was found that the microenvironmental adaptation of *A. fumigatus*, such as thermotolerance, oxidative stress, osmotic stress, hypoxia, nutrient limitation, is probable related to its virulence. This paper reviews the relationship between stress responses and pathogenicity of *A. fumigatus*. It will contribute to analyze the pathogenesis of *A. fumigatus* and the findings will have great significance for the early diagnosis and treatment of invasive aspergillosis.

Key words: *Aspergillus fumigatus*, stress response, pathogenicity, thermotolerance, oxidative stress, osmotic stress

近年来,随着抗生素、抗肿瘤药物、糖皮质激素等的广泛应用,器官移植、骨髓移植、介入治疗等新型诊治技术的开展,及恶性血液病、艾滋病、糖尿病等免疫受损人群的不断增加,使得侵袭性曲霉病发病率不断升高,其中 90% 的侵袭性曲霉病是由烟曲霉 *Aspergillus fumigatus* 引起,病死率在 50%–95% 之间 (APAD'Enfert 1997; Maschmeyer *et al.* 2007),在深部丝状真菌感染中居于首位,严重威胁人类健康和生命 (Enoch *et al.* 2006; Langner *et al.* 2008)。由于侵袭性曲霉病诊断困难,有效治疗药物有限,使得烟曲霉致病机制的研究对寻找新的诊断靶标、研发新型抗真菌药物具有重要意义。

烟曲霉在环境中广泛存在,人每天可吸入数百个孢子,经呼吸道到达支气管和肺泡,当机体免疫功能正常时可将其清除 (Balloy & Chignard 2009)。但近年来,免疫受损人群增多,导致无法清除烟曲霉孢子,进而发生感染。目前研究认为,烟曲霉的致病力是多种因素共同作用的结果,与其结构(如细胞壁多糖)、适应宿主微环境、免疫逃避、侵袭性、次级代谢产物等相关 (Abad *et al.* 2010; Kim 2016)。由于宿主体内环境与自然环境的差异,烟曲霉适应体内环境是其能够生存并致病的前提条件。因此,进入体内的烟曲霉孢子需要克服体内诸多不利的环境因素,包括高温、高渗透压、氧化物质、缺氧、营养缺乏等,进而萌发形成菌丝引起侵袭性感染。本文对各种压力应激对烟曲霉致病力的影响进行综述,为致病机制的解析提供参考。

1 温度适应性

真菌在腐生环境中的适宜生长温度是 25℃–28℃,病原菌的共同特征是在 37℃ 甚至更

高温下生长,烟曲霉能在 55℃ 甚至 70℃ 生存,这可能是其能够致病的一个重要因素 (Bhabhra & Askew 2005)。基因组学研究发现,烟曲霉存在 4 个温度适应性相关基因。*afmnt1* 基因编码 1,2-鼠李糖基转移酶,在烟曲霉该家族,存在 3 个成员其中 *afmnt1* 是烟曲霉在 48℃ 生长所必需的基因,该基因敲除株可以在 37℃ 生长,在 48℃ 无法生长,小鼠感染模型分析表明其致病力下降,同时对唑类药物的敏感性增加 (Wagener *et al.* 2008)。*thtA* 基因编码 141kDa 功能未知的假定蛋白,其缺失株无法在 48℃ 生长,而致病力未见改变 (Chang *et al.* 2004)。内质网传感蛋白 IreA (endoplasmic reticulum transmembrane sensor protein) 可通过未折叠蛋白应答反应途径参与烟曲霉在压力环境下的调控,与温度适应性和致病力相关 (Feng *et al.* 2011)。由于人体温度为 37℃,研究发现,核糖体合成蛋白 CrgA (ribosomal biogenesis protein) 与烟曲霉对 37℃ 的适应性相关,该蛋白定位于核仁,室温条件下 *crgA* 基因敲除株与野生株生长速率相同,而在 37℃ 的生长速率较野生株明显减慢,是野生株的 1/3,同时对小鼠和果蝇的致病力降低 (Bhabhra *et al.* 2004; Salescampos *et al.* 2013)。还有研究比较了 30℃、37℃、48℃ 时,烟曲霉基因的表达差异。与 30℃、48℃ 相比,37℃ 时一些基因表达上调,但没有发现它们与致病力明显相关,认为可能是宿主内环境温度不能直接刺激毒力相关基因表达 (Abad *et al.* 2010)。蛋白质组学研究发现,48℃ 时热休克蛋白 Hsp30、Hsp42 及 Hsp90 急剧增加,参与 NADPH 生成、氨基酸和脂肪酸合成相关酶类的相关基因、以及编码硫氧还蛋白过氧化物酶 AspF3 及细胞色素 c 过氧化物酶 Ccp1 的基因均表达上调,而这些蛋白

的编码基因对致病力的影响未知 (Knemeyer *et al.* 2011; Ghazaei 2017)。上述结果表明, 烟曲霉温度适应性可能是多基因调控的结果, 其中一些基因与该菌的致病力相关, 但烟曲霉能够在极端温度下存活和生长繁殖的基因调控机制仍不清楚 (Nierman *et al.* 2005; Kolb *et al.* 2016; Ghazaei 2017)。

2 氧化应激

烟曲霉侵入宿主后, 巨噬细胞、中性粒细胞及其他吞噬细胞产生大量的活性氧类物质 (reactive oxygen species, ROS) 可对其产生杀伤作用 (Brown *et al.* 2009)。目前, 已有多个基因被证实参与了烟曲霉抵抗 ROS 的作用, 如过氧化氢酶 (CatA、Cat1、Cat2、CatC 及 CatE) 和超氧化物歧化酶 (Sod1–4) 基因。研究发现, 当缺少过氧化氢酶 CatA 时, 其对 H_2O_2 的敏感性增加, 且一基因的缺失并不会影响烟曲霉的致病性, 当 Cat1 和 Cat2 同时缺失时会引起菌株致病力的降低。超氧化物歧化酶 Sod1、Sod2、Sod3 分别敲除, 菌株对 ROS 的敏感性增加, 导致肺巨噬细胞杀伤率增高, 但菌株致病力未见改变 (Brown & Goldman 2016)。烟曲霉中存在酿酒酵母跨膜蛋白 Sho1 的同源蛋白与该菌的氧化应激压力耐受相关, 但不影响菌株的致病力 (Ma *et al.* 2008)。afpab1 基因的缺失株孢子表面发生明显的改变 (凹陷、形态不规则等), 清除外界 ROS 的能力减弱对氧化应激敏感且致病力明显降低 (Wang *et al.* 2016)。此外, 细胞壁完整性 (cell wall integrity, CWI) 通路也与氧化应激相关, pkcA 基因编码蛋白激酶 C 是 CWI 通路的顶端激酶, 激活 MAPK 级联通路, 依次激活 Bck1、Mkk2 和 MpkA, 磷酸化的 MpkA 调节参与细胞壁生物合成基因的表达, 进而影响细胞壁完整性 (Jain *et al.* 2011)。而丝裂原活化蛋白激酶 mpkA 基因和 pkcA 基因的缺失均会使烟曲霉细胞对百草枯和甲萘醌敏感, 但对 H_2O_2 不敏感, 这可能是由于百草枯和甲萘醌与 H_2O_2 的作用机制不同导致的, 且这两个基因的缺失均不会影响烟曲霉的致病力 (Valiante *et al.* 2008; Rocha *et al.* 2015)。表明一些氧化应激相关基因与烟曲霉致病力的关系

密切。

3 渗透压应激

烟曲霉对宿主体内渗透压的适应性也是其生存的必要条件。HOG-MAPK (high osmolarity glycerol, HOG) 信号途径可参与高渗透压下基因的转录调控 (Krantz *et al.* 2006)。烟曲霉 MpkC 和 SakA 是酿酒酵母 Hog1p 的直系同源蛋白, 这两个蛋白的分别缺失可使肺组织荷菌量减少 40%, 如果同时缺失降低了烟曲霉毒力, 肺组织荷菌量减少 75%, 烟曲霉的致病力显著降低。高渗透压胁迫条件下二者可以独立或协同调节烟曲霉渗透压胁迫的转录反应, 另外碱性亮氨酸拉链蛋白转录因子 atfA 缺失时, 菌株对渗透压、氧化应激敏感, 维持细胞壁完整性能力降低, 对大蜡螟和小鼠感染模型致病力降低 (Bruder *et al.* 2016; Pereira *et al.* 2017)。烟曲霉缺失 sho1 基因后在分别含渗透压物质氯化钠和丙三醇各大于 1mol/L 的培养基上菌落直径明显变小, 表明该基因可介导烟曲霉感受渗透压的变化, 是 HOG-MAPK 信号途径上游的一个重要信号感受器 (马彦等 2009)。上述结果表明一些渗透压应激相关基因与烟曲霉致病力密切相关。

4 缺氧应激

由于免疫效应细胞的集聚和组织细胞坏死病变, 导致哺乳动物肺内感染部位常伴随着血液灌注减少和氧浓度减低。代谢组学研究发现, 在烟曲霉感染的患者肺内缺氧位点可以检测出乙醇, 表明烟曲霉可进行厌氧发酵以适应肺内低氧环境 (Grahl *et al.* 2011)。不同烟曲霉分离株毒力存在差异, 对 10 株环境分离株和 4 株临床分离株进行体内、外实验, 发现对低氧适应性及菌株毒力存在很强的相关性。研究中常用的两种野生型菌株 CEA10 和 AF293, 由于 CEA10 耐低氧的能力较强, 其在小鼠毒性试验中也表现出较强的致病力 (Kowalski *et al.* 2016)。缺氧条件下烟曲霉转录组分析揭示, 其参与麦角甾醇生物合成、维持细胞壁完整性及铁吸收相关基因的表达上调 (Brown & Goldman 2016)。甾醇调控元件

结合蛋白 *SrbA* 是烟曲霉调节缺氧的关键蛋白,其缺失株不能在缺氧环境下生长,致病力减弱,且对氟康唑和伏立康唑敏感性增加 (Willger *et al.* 2008)。转录分析发现, *srbA* 基因缺失时,有 87 个基因的转录受到影响,且这些基因与甾醇合成和菌丝形态相关。表明烟曲霉对缺氧的适应性是其重要的毒力因子 (Willger *et al.* 2008)。烟曲霉在缺氧环境下的适应能力与其致病性密切相关。

5 营养缺乏应激

烟曲霉在宿主环境中生存需要吸收宿主来源的碳源、氮源及必需的微量元素(如铁和锌等)。铁离子作为一种重要的微量元素可参与生物体很多重要的生物学过程。由于宿主体内的铁多以血红蛋白、乳铁蛋白、转铁蛋白等形式存在,游离的铁浓度较低。烟曲霉能否成功地从宿主体内获取生存所必需的铁,是其在宿主体内定植进而侵袭的关键。研究发现烟曲霉为了在低铁的环境下生存,存在两条高亲和性铁离子吸收途径即还原型铁离子吸收途径 (Reductive iron assimilation, RIA) 和铁载体介导的铁离子吸收途径 (Siderophores-mediated iron assimilation, SIA)。烟曲霉通过这两条途径将铁离子转移至胞内,从而达到吸收和利用铁的目的 (Haas 2012; Moore 2013)。对烟曲霉来说,阻断还原型铁离子吸收途径不会影响其致病力,但铁载体介导的铁离子吸收途径则对其致病力至关重要 (Schrettl *et al.* 2004)。1-鸟氨酸 N(5)-加氧酶 *SidA* 是参与烟曲霉铁载体合成的第一步,该蛋白缺失完全阻断了铁载体的合成,使菌株不能在缺铁的培养基上生长并且丧失了致病力 (Hissen *et al.* 2005)。其他几种参与铁载体合成的酶 *SidC*、*SidD*、*SidF*、*SidG*, 分别缺失 *sidC* 和 *sidD* 基因,菌株在铁缺乏培养基上生长减慢,对氧化应激敏感,致病力减弱, *sidC* 缺失株氧化应激更敏感; *sidF* 缺失株铁缺乏敏感,致病力降低;而 *sidG* 缺失株致病力与野生型一致 (Schrettl *et al.* 2007)。由于烟曲霉中铁的吸收途径在宿主中不存在, SIA 途径的研究可为寻找烟曲霉的新型诊断靶标及药物作用靶点提供依据 (Moore

2013)。其他营养缺乏,如氮源缺乏, *Ras* 相关 *Rheb* 蛋白 *RhBA* 可影响氮利用和 *TOR* 信号传导,该基因缺失菌株致病力减弱;转录因子 *ZafA* 调节烟曲霉对锌缺乏的适应性且该转录因子与致病力密切相关 (Panepinto *et al.* 2003; Vicentefranqueira *et al.* 2018)。

6 碱性 pH

pH 调控系统具有真菌特异性,在适应宿主环境时发挥重要作用。烟曲霉感染主要是其分生孢子入肺沉积于细支气管或肺泡中,免疫受损个体无法将其清除,粘附、定植进而萌发形成侵袭性的菌丝导致肺部感染或进一步引起全身性感染即侵袭性曲霉病。而肺组织是偏碱性的 pH,故讨论了烟曲霉对碱性 pH 的适应性 (Maschmeyer *et al.* 2007)。分离自侵袭性曲霉病小鼠感染模型的烟曲霉转录组分析显示,100 个碱性应激相关基因表达上调以利于该菌适应宿主肺内碱性环境 (Andrew *et al.* 2008)。如果破坏烟曲霉调控 pH 的能力,如缺失关键基因 pH 应激转录因子 *PacC*,导致在 pH 8.0 条件下烟曲霉生长缓慢,致病力显著降低 (Peñalva *et al.* 2008; Bertuzzi *et al.* 2014)。表明 pH 应激相关基因与烟曲霉致病力相关。

为了在宿主环境中生存,烟曲霉必须应对各种压力,而不同压力应激间的相互作用可影响其在宿主体内存活,在对 H_2O_2 压力和铁缺乏的组合研究中发现,铁缺乏时超氧化物歧化酶 *Sod1* 等氧化应激相关蛋白表达增多,氧化应激更敏感;氧化应激诱导铁缺乏时可介导鸟氨酸酶 *AcoA* 等几种被抑制基因的表达。因此,烟曲霉致病力很大程度上取决于对宿主体内环境的适应性 (Kurucz *et al.* 2018)。对烟曲霉环境压力的应激相关研究结果表明,该菌的环境压力适应性与其致病性密切相关,并且可能是多种压力适应性、多基因相互调控的结果。目前,已发现的一些烟曲霉压力应激相关基因可影响其致病力,大量的压力适应性基因还在不断被发掘,其中的调控网络及其与致病力的关系仍待深入解析。

[REFERENCES]

- Abad A, Fernández-Molina JV, Bikandi J, Ramírez A, Margareto J, Sendino J, Hernando FL, Ponton J, Garaizar J, Rementeria A, 2010. What makes *Aspergillus fumigatus* a successful pathogen? Genes and molecules involved in invasive aspergillosis. *Revista Iberoamericana De Micologia*, 27(4): 155-182
- Andrew MD, Fedorova, ND, Jonathan C, Yan Y, Stanley K, Dan C, Loss O, Cairns T, Goldman G, James DA, Haynes K, Haas H, Schrettl M, May G, Nierman WC, Bignell E, 2008. Sub-telomere directed gene expression during initiation of invasive aspergillosis. *PLoS Pathogens*, 4(9): e1000154
- APAD'Enfert C, 1997. Fungal spore germination: insights from the molecular genetics of *Aspergillus nidulans* and *Neurospora crassa*. *Fungal Genetics & Biology*, 21(2): 163-172
- Balloy V, Chignard M, 2009. The innate immune response to *Aspergillus fumigatus*. *Microbes & Infection*, 11(12): 919-927
- Bertuzzi M, Schrettl M, Alcazar-Fuoli L, Cairns TC, Muñoz A, Walker LA, Herbst S, Safari M, Cheverton AM, Chen D, Liu H, Saijo S, Fedorova ND, Armstrong-James D, Munro CA, Read ND, Filler SG, Espeso EA, Nierman WC, Haas H, Bignell EM, 2014. The pH-responsive PacC transcription factor of *Aspergillus fumigatus* governs epithelial entry and tissue invasion during pulmonary aspergillosis. *PLoS Pathogens*, 10: e1004413
- Bhabhra R, Askew DS, 2005. Thermotolerance and virulence of *Aspergillus fumigatus*: role of the fungal nucleolus. *Medical Mycology*, 43(Suppl. 1): 87-93
- Bhabhra R, Miley MD, Mylonakis E, Boettner D, Fortwendel J, Panepinto JC, Postow M, Rhodes JC, Askew DS, 2004. Disruption of the *Aspergillus fumigatus* gene encoding nucleolar protein cgra impairs thermotolerant growth and reduces virulence. *Infection & Immunity*, 72(8): 4731
- Brown AJ, Haynes K, Quinn J, 2009. Nitrosative and oxidative stress responses in fungal pathogenicity. *Current Opinion in Microbiology*, 12(4): 384
- Brown NA, Goldman GH, 2016. The contribution of *Aspergillus fumigatus* stress responses to virulence and antifungal resistance. *Journal of Microbiology*, 54(3): 243-253
- Bruder NAC, Dos Reis TF, de Castro PA, Hori JI, Bom VL, de Assis LJ, Ramalho LN, Rocha MC, Malavazi I, Brown NA, Valiante V, Brakhage AA, Hagiwara D, Goldman GH, 2016. Mitogen activated protein kinases SakA (HOG1) and MpkC collaborate for *Aspergillus fumigatus* virulence. *Molecular Microbiology*, 100(5): 841-859
- Chang YC, Tsai HF, Karos M, Kwonchung KJ, 2004. Thta, a thermotolerance gene of *Aspergillus fumigatus*. *Fungal Genetics & Biology*, 41(9): 888-896
- Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM, 2006. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *Journal of Medical Microbiology*, 55(7): 809-818
- Feng XZ, Krishnan K, Richie DL, Aimaniananda V, Hartl L, Grahl N, Powers-Fletcher MV, Zhang ML, Fuller KK, Nierman WC, Lu LJ, Latgé JP, Woollett L, Newman SL, Cramer Jr. RA, Rhodes JC, Askew DS, 2011. HacA-independent functions of the er stress sensor irea synergize with the canonical UPR to influence virulence traits in *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Pathogens*, 7(10): e1002330
- Ghazaei C, 2017. Molecular insights into pathogenesis and infection with *Aspergillus fumigatus*. *Malaysian Journal of Medical Sciences Mjms*, 24(1): 10
- Grahl N, Puttikamonkul S, Macdonald JM, Gamcsik MP, Ngo LY, Hohl TM, Cramer RA, 2011. *In vivo*, hypoxia and a fungal alcohol dehydrogenase influence the pathogenesis of invasive pulmonary aspergillosis. *PLoS Pathogens*, 7(7): e1002145
- Haas H, 2012. Iron – a key nexus in the virulence of *Aspergillus fumigatus*. *Frontiers in Microbiology*, 3(28): 28
- Hissen AHT, Wan ANC, Warwas ML, Pinto LJ, Moore MM, 2005. The *Aspergillus fumigatus* siderophore biosynthetic gene *sidA*, encoding L-ornithine N⁵-oxygenase, is required for virulence. *Infection & Immunity*, 73(9): 5493
- Jain R, Valiante V, Remme N, Docimo T, Heinekamp T, Hertweck C, Gershenzon J, Haas H, Brakhage AA, 2011. The MAP kinase MpkA controls cell wall integrity, oxidative stress response, gliotoxin production and iron adaptation in *Aspergillus fumigatus*. *Molecular Microbiology*, 82: 39-53

- Kim JY, 2016. Human fungal pathogens: Why should we learn? *Journal of Microbiology*, 3(54): 145-148
- Kniemeyer O, Schmidt AD, Vödisch M, Wartenberg D, Brakhage AA, 2011. Identification of virulence determinants of the human pathogenic fungi *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* by proteomics. *International Journal of Medical Microbiology*, 301(5): 368-377
- Kolb AW, Lee K, Larsen I, Craven M, Brandt CR, 2016. Quantitative trait locus based virulence determinant mapping of the hsv-1 genome in murine ocular infection: genes involved in viral regulatory and innate immune networks contribute to virulence. *PLoS Pathogens*, 12(3): e1005499
- Kowalski CH, Beattie SR, Fuller KK, McGurk EA, Tang YW, Hohl TM, Obar JJ, Cramer RA Jr, 2016. Heterogeneity among isolates reveals that fitness in low oxygen correlates with *Aspergillus fumigatus* virulence. *mBio*, 7(5): e01515-16
- Krantz M, Becit E, Hohmann S, 2006. Comparative genomics of the hog-signalling system in fungi. *Current Genetics*, 49(3): 137-151
- Kurucz V, Krüger T, Antal K, Dietl AM, Haas H, Pócsi I, Kniemeyer O, Emri T, 2018. Additional oxidative stress reroutes the global response of *Aspergillus fumigatus* to iron depletion. *BMC Genomics*, 19(1): 357
- Langner S, Staber PB, Neumeister P, 2008. Posaconazole in the management of refractory invasive fungal infections. *Therapeutics And Clinical Risk Management*, 4(4): 747-758
- Ma Y, Qiao J, Liu W, Wan Z, Wang X, Calderone R, Li R, 2008. The sho1 sensor regulates growth, morphology, and oxidant adaptation in *Aspergillus fumigatus* but is not essential for development of invasive pulmonary aspergillosis. *Infection & Immunity*, 76(4): 1695-1701
- Ma Y, Qiao JJ, Liu W, Li RY, 2009. Effect of sho1 gene of *Aspergillus fumigatus* on adaptation to osmotic pressure and on sensitivity of antifungal drugs. *Journal of Peking University*, 41(2): 162-167 (in Chinese)
- Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA, 2007. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs*, 67(11): 1567
- Moore MM, 2013. The crucial role of iron uptake in *Aspergillus fumigatus*, virulence. *Current Opinion in Microbiology*, 16(6): 692-699
- Nierman WC, May G, Kim HS, Anderson MJ, Chen D, Denning DW, 2005. What the *Aspergillus* genomes have told us. *Medical Mycology*, 43(Suppl. 1): S3
- Panepinto JC, Oliver BG, Fortwendel JR, Smith DLH, Askew DS, Rhodes JC, 2003. Deletion of the *Aspergillus fumigatus* gene encoding the ras-related protein rhba reduces virulence in a model of invasive pulmonary aspergillosis. *Infection & Immunity*, 71(5): 2819-2826
- Peñalva MA, Tilburn J, Bignell E, Arst HN Jr, 2008. Ambient pH gene regulation in fungi: making connections. *Trends in Microbiology*, 16(6): 291
- Pereira Silva L, Alves de Castro P, Dos Reis TF, Paziani MH, Von Zeska Kress MR, Riaño-Pachón DM, Hagiwara D, Ries LN, Brown NA, Goldman GH, 2017. Genome-wide transcriptome analysis of *Aspergillus fumigatus* exposed to osmotic stress reveals regulators of osmotic and cell wall stresses that are sakahog1 and mpkc dependent. *Cellular Microbiology*, 19: e12681
- Rocha MC, Godoy KF, de Castro PA, Hori JI, Bom VL, Brown NA, Cunha AF, Goldman GH, Malavazi I, 2015. The *Aspergillus fumigatus* pkcA G579R mutant is defective in the activation of the cell wall integrity pathway but is dispensable for virulence in a neutropenic mouse infection model. *PLoS One*, 10(8): e0135195
- Salescampos H, Tonani L, Cardoso CRB, Kress MRVZ, 2013. The immune interplay between the host and the pathogen in *Aspergillus fumigatus* lung infection. *BioMed Research International*, 2013(4): 693023
- Schrettl M, Bignell E, Kragl C, Joechl C, Rogers T, Arst HN Jr, Haynes K, Haas H, 2004. Siderophore biosynthesis but not reductive iron assimilation is essential for *Aspergillus fumigatus* virulence. *Journal of Experimental Medicine*, 200(9): 1213-1219
- Schrettl M, Bignell E, Kragl C, Sabiha Y, Loss O, Eisendle M, Wallner A, Arst HN Jr, Haynes K, Haas H, 2007. Distinct roles for intra- and extracellular siderophores during *Aspergillus fumigatus* infection. *PLoS Pathogens*, 3(9): 1195-1207
- Valiante V, Heinekamp T, Jain R, Härtl A, Brakhage AA, 2008. The mitogen-activated protein kinase mpka of *Aspergillus fumigatus* regulates cell wall signaling and

- oxidative stress response. *Fungal Genetics & Biology*, 45(5): 618-627
- Vicente-franqueira R, Amich J, Marín L, Sánchez CI, Leal F, Calera JA, 2018. The transcription factor ZafA regulates the homeostatic and adaptive response to zinc starvation in *Aspergillus fumigatus*. *Genes*, 9(7): E318
- Wagener J, Echtenacher B, Rohde M, Kotz A, Krappmann S, Heesemann J, Ebel F, 2008. The putative α -1,2-mannosyltransferase *afmnt1* of the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus fumigatus* is required for cell wall stability and full virulence. *Eukaryotic Cell*, 7(10): 1661
- Wang D, Wang S, He D, Gao S, Xue B, Wang L, 2016. Deletion of *afpab1* causes increased sensitivity to oxidative stress and hypovirulence in *Aspergillus fumigatus*. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11): 1811
- Willger SD, Puttikamonkul S, Kim KH, Burritt JB, Grahl N, Metzler LJ, Barbusch R, Bard M, Lawrence CB, Cramer RA Jr, 2008. A sterol-regulatory element binding protein is required for cell polarity, hypoxia adaptation, azole drug resistance, and virulence in *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Pathogens*, 4(11): e1000200

[附中文参考文献]

- 马彦, 乔建军, 刘伟, 李若瑜, 2009. 烟曲霉 *sho1* 基因对渗透压传导的作用和抗真菌药物敏感性的影响. 北京大学学报 (医学版), 41(2): 162-167

(本文责编: 王敏)