

禾谷镰刀菌蛋白激酶研究进展

段凯莉, 江聪, 王光辉*

西北农林科技大学植物保护学院, 陕西 杨凌 712100

摘要: 由禾谷镰刀菌引起的小麦赤霉病是小麦生产最重要的真菌病害之一,除了造成严重的产量损失外,其病原菌还会产生多种真菌毒素危害人畜健康。蛋白激酶在禾谷镰刀菌生长发育、植物侵染和胁迫应答等方面具有重要作用。综述了禾谷镰刀菌主要蛋白激酶在生物学功能和分子作用机制等方面的研究进展,并对未来禾谷镰刀菌蛋白激酶的研究趋势进行了展望,以期今后禾谷镰刀菌蛋白激酶的研究与小麦赤霉病的防治提供理论参考。

关键词: 小麦赤霉病;禾谷镰刀菌;蛋白激酶;信号途径;致病力

DOI:10.19586/j.2095-2341.2021.0110

中图分类号:S435.121.4+5 文献标识码:A

Research Progress of Protein Kinases in Wheat Scab Fungus *Fusarium graminearum*

DUAN Kaili, JIANG Cong, WANG Guanghui*

College of Plant Protection, Northwest A&F University, Shaanxi Yangling 712100, China

Abstract: Wheat scab caused by *Fusarium graminearum* is one of the most important fungal diseases in wheat. In addition to causing serious yield losses, this pathogen also produces a variety of harmful mycotoxins that poses a threat to the health of humans and animals. Protein kinases play important roles in growth, development, pathogenicity and stress responses in *F. graminearum*. This review summarized the research progress of protein kinases of *F. graminearum* in biological function and molecular mechanism, and prospected the research trends, in order to provide theoretical references for future research on protein kinases of *F. graminearum* and the control of wheat scab.

Key words: wheat scab; *Fusarium graminearum*; protein kinase; signaling pathway; pathogenicity

由禾谷镰刀菌(*Fusarium graminearum*)引起的小麦赤霉病是一种世界性的真菌病害。随着气候变暖以及秸秆还田等耕作制度的实施,小麦赤霉病在我国长江中下游和黄淮麦区频繁发生,其发病区域呈北扩西移的态势,对我国粮食安全构成了巨大威胁^[1]。该病害不但严重降低小麦产量,其病原菌还会分泌脱氧雪腐镰刀烯醇(deoxynivalenol, DON)和玉米赤霉烯酮(zearalenone, ZEN)等多种真菌毒素污染小麦籽粒及其制品,造成严重的食品安全问题^[2]。目前施用化学药剂依然是防治小麦赤霉病最有效的手段,然而近年来

菌株抗药性、农药残留和环境污染等问题日益凸显^[3]。因此从长远角度出发,深入研究禾谷镰刀菌在生长发育、毒素合成以及植物侵染等过程中的关键基因,对于抗小麦赤霉病分子育种以及发掘绿色杀菌剂的特异靶标等都具有十分重要的指导意义。

蛋白磷酸化是一种重要的蛋白质翻译后修饰,生物体内大约30%的蛋白存在磷酸化修饰^[4]。蛋白的磷酸化修饰可以调节蛋白质的生物活性、稳定性、亚细胞定位以及蛋白质互作等,几乎参与了整个生命周期的所有生命活动^[5]。蛋白激酶是

收稿日期:2021-06-15; 接受日期:2021-07-15

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金(2452019217);大学生创新创业训练计划(S202010712103)。

联系方式:段凯莉 E-mail:duankaili@nwfau.edu.cn; *通信作者 王光辉 E-mail:wgh2891458@163.com

一个大家族,可将ATP中的磷酸基团转移至底物蛋白的丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基上,而蛋白磷酸酶则介导了底物蛋白的去磷酸化过程^[6]。在酿酒酵母中共鉴定到127个蛋白激酶基因,约占整个基因组的2%,它们参与了信号传导、细胞分裂、有性(无性)生殖、环境应答等重要生物学过程^[4,7]。蛋白激酶在植物病原真菌中也扮演着重要角色,参与了营养生长、生殖、胁迫应答和植物侵染等过程。2011年,Wang等^[8]以禾谷镰刀菌为研究对象,首次系统地解析了植物病原真菌中蛋白激酶的生物学功能。在最近十年的研究中,禾谷镰刀菌蛋白激酶的研究又取得了一系列的重要进展。本文总结了禾谷镰刀菌蛋白激酶在生长发育和致病力等方面的生物学功能和分子机制,并对未来禾谷镰刀菌蛋白激酶的研究趋势进行了展望。

1 禾谷镰刀菌中蛋白激酶概况

在真核生物中,蛋白激酶超家族分为典型的蛋白激酶和非典型的蛋白激酶^[7]。根据序列同源性、结构域和调控模式等特征,典型的蛋白激酶又细分为8组,具体为AGC、CAMK、CK1、CMGC、RGC、STE、TK和TKL;非典型的蛋白激酶具有保守的蛋白激酶结构域(PF00069),而与典型的蛋白激酶无序列同源性。非典型的蛋白激酶主要包括Alpha、PIKK、PDHK和RIO等,均已被证实具有激酶活性。在禾谷镰刀菌中共鉴定到116个蛋白激酶基因,20个是致死基因,而剩余的96个蛋白激酶基因都能被敲除^[8]。其中42个激酶基因的敲除突变体致病力显著下降或完全丧失,3个激酶基因的突变体完全丧失产分生孢子的能力,26个激酶基因的突变体则不能形成子囊壳或子囊孢子发育异常,19个激酶基因突变体的子囊孢子无法正常萌发,另外还有5个激酶基因的突变体对高渗透胁迫表现出较高的耐受性。由此可见,在禾谷镰刀菌中蛋白激酶参与了生长发育、无性(有性)生殖、胁迫应答和植物侵染等多种重要过程。

2 蛋白激酶A(PKA)

PKA又被称为cAMP依赖的PKA,其介导的信号途径普遍存在于真核生物中,参与了细胞生

长、细胞分裂、营养利用、胁迫应答等多个生物学过程。在酿酒酵母中,PKA复合体由两个催化亚基和两个调节亚基共同组成,在未受到环境刺激时处于钝化状态。当感受到外界信号后,胞内cAMP浓度迅速升高并与PKA调节亚基结合,导致PKA复合体构象发生变化,从而释放出催化亚基将底物蛋白磷酸化^[9]。

在禾谷镰刀菌中,存在Cpk1和Cpk2两个PKA催化亚基,只有CPK1基因的缺失会导致菌株生长、产孢率、DON毒素合成和致病力的显著降低^[10]。腺苷酸环化酶参与了胞内cAMP的生物合成,禾谷镰刀菌腺苷酸环化酶基因FAC1的缺失也会显著降低DON毒素合成和致病力^[10]。在产毒诱导条件下,禾谷镰刀菌胞内cAMP浓度显著升高,而添加外源cAMP也会诱导TRI基因簇的表达和DON毒素的合成^[11]。另外,在禾谷镰刀菌中存在两个cAMP磷酸二酯酶基因PDE1和PDE2,其双敲除突变体pde1 pde2菌落生长极其缓慢,虽然DON毒素合成显著上升,但却只能使小麦穗部的接种点发病^[11]。因而,cAMP-PKA途径在禾谷镰刀菌的营养生长、DON毒素合成和植物侵染等过程中具有重要作用。有研究表明,在禾谷镰刀菌中PKA信号途径可通过磷酸化修饰解除FgSfl1的转录抑制功能进而激活下游基因的表达^[12]。Li等^[13]的研究显示禾谷镰刀菌PKA调节亚基(PKR)的缺失尽管会显著上调CPK1的转录水平,但也会造成Cpk1蛋白的降解,暗示可能存在一条负反馈调节途径通过降解Cpk1来抑制cAMP-PKA信号途径的过激活。然而,CPK1基因的自发点突变可以部分恢复pkr突变体的表型缺陷,而这些突变可能增加了Cpk1蛋白的稳定性^[13]。目前,禾谷镰刀菌中cAMP-PKA信号途径的调控机制已有较多的研究,但是对其上游膜受体以及下游靶基因尚缺乏深入的研究。

3 促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)

MAPK介导的信号途径是一类在真核生物中十分保守的重要信号传导系统,是由MAPKKK(MAP kinase kinase kinase)、MAPKK(MAP kinase kinase)和MAPK(MAP kinase)构成的一个三激酶级联体系^[14]。在接收到胞外信号后,MAPK级联激酶通过依次磷酸化将信号放大并传递至胞内

部,进而激活下游转录因子和其他靶蛋白,使细胞作出适当的应答。在禾谷镰刀菌中共鉴定到3个MAPK蛋白激酶Gpmk1、FgHog1和Mgv1,它们分别与酿酒酵母中的信息素响应/丝状生长信号途径(Fus3/Kss1 pathway)、细胞壁完整性信号途径(CWI pathway)以及高渗透压甘油信号途径(HOG pathway)中的MAPK同源^[8]。

3.1 Gpmk1蛋白激酶

在酿酒酵母中,Fus3和Kss1两个MAPK蛋白激酶分别介导了Ste11-Ste7-Fus3和Ste11-Ste7-Kss1信号途径,二者分别调控了酿酒酵母的信息素应答和丝状生长^[15]。在酿酒酵母中,膜受体蛋白在接收到胞外部信号后,会将信号传递给Ste11-Ste7-Fus3信号途径。双磷酸化的Fus3蛋白激酶变为激活态,进入细胞核中磷酸化特定的底物蛋白从而启动有性生殖过程;而当营养匮乏时,外界信号则通过Ste11-Ste7-Kss1信号途径激活酿酒酵母的丝状生长^[16]。

2003年Jenczmionka等^[17]首次克隆了Fus3/Kss1在禾谷镰刀菌中的同源蛋白Gpmk1,发现GPMK1基因的缺失不仅导致禾谷镰刀菌营养生长和分生孢子产率的严重下降,还造成gpmk1突变体有性生殖和致病力的完全丧失。2005年Jenczmionka等^[18]还报道,Gpmk1调控了内切葡聚糖酶、木聚糖酶、蛋白水解酶和脂肪酶的分泌,但对淀粉酶和果胶酶无调控作用。另外,Urban等^[19]发现MAP1(即GPMK1)基因的缺失导致DON产量下降。因而,Gpmk1可能通过调控DON毒素和细胞壁降解酶的合成参与禾谷镰刀菌对小麦的侵染。近些年,禾谷镰刀菌中Gpmk1信号途径的一些上游元件、膜受体以及下游转录因子也被鉴定出来。有研究表明Fst11和Fst7分别为Gpmk1信号途径中的MAPKKK和MAPKK^[8],而小G蛋白Ras2为Gpmk1信号途径上游的重要分子开关^[20]。膜蛋白FgSho1和GPCR蛋白Giv1被证明为Gpmk1信号途径的膜受体,二者均调控了Gpmk1信号途径的激活^[21-22]。有趣地是,膜受体Giv1也调控了cAMP-PKA信号途径的激活^[22]。2015年Gu等^[21]报道FgSte12为Gpmk1激酶下游的转录因子,Gpmk1不但调控了FgSTE12基因的转录水平,而且调控了FgSte12蛋白的核定位效率,另外二者在禾谷镰刀菌侵染垫形成、菌丝穿透和细胞壁降解酶分泌等过程中具有相似的功能。

3.2 FgHog1蛋白激酶

HOG信号途径广泛存在于动物和真菌等真核生物中,是生物体应对高渗胁迫所必需的^[15]。在酿酒酵母中,HOG信号途径的核心部分由1个MAPK(Hog1)、1个MAPKK(Pbs2)和3个MAPKKK(Ste11、Ssk2和Ssk22)组成,该信号途径由两个信号支路来激活Pbs2-Hog1^[16]。一条支路信号来自膜受体Sln1,信号沿Ssk2/Ssk22-Pbs2-Hog1传递;另外一条支路信号来自膜受体Sho1和Msb2,信号沿Ste11-Pbs2-Hog1传递。

Zheng等^[23]首先在禾谷镰刀菌中鉴定出HOG信号途径中的3个级联激酶FgSsk2、FgPbs2和FgHog1。这3个激酶基因均参与了菌丝生长、有性生殖、DON毒素合成和植物侵染等过程。Zheng等^[23]还揭示了FgHog1信号途径通过调控甘油、阿拉伯糖醇、甘露醇和蔗糖的合成以应对高渗胁迫环境,另外FgHog1信号途径还调控了病原菌对氧化胁迫、细胞膜胁迫以及细胞壁胁迫的应激反应。2011年,Jiang等^[24]发现2C型磷酸酶FgPtc3通过负调控FgHog1的磷酸化水平,进而参与了病原菌的产毒、致病以及脂质体的形成。

3.3 Mgv1蛋白激酶

细胞壁是病原真菌的天然屏障,在抵御外界物理、化学和生物等不利环境因子方面发挥了重要的作用。丝状子囊菌保留了与酿酒酵母Bck1-Mkk1/Mkk2-Slt2同源的MAPK级联途径,该信号途径作用于小G蛋白Rho1和蛋白激酶C(PKC)的下游,并调控了细胞壁的完整性^[7]。

2002年,Hou等^[25]首先在禾谷镰刀菌中克隆了酿酒酵母SLT2的同源基因MGV1(MAP kinase for growth and virulence 1),并对该基因进行了敲除。mgv1突变体菌落生长极其缓慢,并表现出严重的细胞壁缺陷,另外mgv1突变体基本丧失了有性生殖、DON毒素合成和植物侵染的能力。表明MGV1是禾谷镰刀菌营养生长、有性生殖、致病力以及维持细胞壁完整性所必需的。此外,还有研究表明Mgv1和Gpmk1在禾谷镰刀菌抵御真菌防御素MsDef1的过程中具有重要作用^[26]。Yun等^[27]报道禾谷镰刀菌Mgv1上游的MAPKK(FgMkk1)和下游的转录因子FgRlm1均参与了细胞壁完整性、DON毒素合成以及病原菌的致病力,而FgMkk1还参与了对外界渗透胁迫和氧化胁迫的应答。该研究进一步揭示FgMkk1同时调控了CWI

和 HOG 信号途径的激活^[27],这也暗示这两条 MAPK 信号途径之间存在相互交流。此外,有研究报道 FgSho1^[21]和 FgWsc2B^[28]为 CWI 信号途径的膜受体,二者均调控了 Mgv1 的磷酸化水平。

3.4 FgGpmk1、FgHog1 和 Mgv1 激酶间的交互作用

3 个 MAP 激酶 Mgv1、FgHog1 和 FgGpmk1 均参与了禾谷镰刀菌的菌丝生长、生殖、植物侵染和胁迫应答,且三者之间也存在着联系。*FgHOG1* 的缺失部分恢复了 *mgv1* 突变体在营养生长和细胞壁完整性方面的缺陷,而 *MGV1* 的缺失也显著降低了 *Fghog1* 突变体对高渗胁迫的敏感性^[29]。研究显示在 *mgv1* 突变体中 FgHog1 的磷酸化水平升高,而在 *mgv1 Fghog1* 双敲突变体中 Gpmk1 的磷酸化水平也显著升高,尤其是在细胞壁胁迫条件下^[29]。推测 *mgv1 Fghog1* 双敲突变体中 Gpmk1 信号途径的激活,可能参与了细胞壁的重构。

4 FgTor 蛋白激酶

Tor(target of rapamycin)蛋白激酶在真核生物中十分保守,且具有重要的生物学功能,一直受到科学家的广泛关注。在 20 世纪 90 年代初期,Heitman 等^[30]首先在酿酒酵母中鉴定到 TOR 信号途径的核心元件——Tor 激酶。在真核生物中,Tor 蛋白的结构和功能都十分保守,大部分物种中只有 1 个 Tor 蛋白,然而在酿酒酵母和裂殖酵母中存在两个 Tor 蛋白(Tor1 和 Tor2)。在酿酒酵母中,Tor1 和 Tor2 与不同的蛋白形成 TORC1 和 TORC2 两个复合体。TORC1 代表雷帕霉素敏感的信号分支,通过激活合成代谢和抑制分解代谢促进细胞生长。TORC2 对雷帕霉素不敏感,该复合体在细胞骨架重塑和细胞内吞等方面发挥重要作用^[31]。在酿酒酵母中,雷帕霉素与肽基脯氨酰顺反异构酶 Fkbp12 形成复合体,进而与 TORC1 互作并抑制 TORC1 所介导的信号途径^[30]。

2014 年 Yu 等^[32]首次解析了禾谷镰刀菌中 TOR 信号通路中关键元件的功能以及该信号途径的作用机制。研究发现,与酿酒酵母不同,禾谷镰刀菌中仅含有 1 个 TOR 蛋白激酶 FgTor,且为致死基因。雷帕霉素可以与 FgFkbp12 形成复合体,直接与 FgTor 的 FRB 结构域互作从而抑制 FgTor 的激酶活性。而 FgTor 通过下游的 FgTap42-磷酸

酶(FgPp2A、FgSit4 或 FgPpg1)复合体调控了病原菌的 DON 毒素合成、致病力和细胞自噬等。其中 FgSit4 和 FgPpg1 通过负调控 FgMsg5 调控了 Mgv1 信号途径,另外 FgPpg1 还通过下游转录因子 FgAreA、FGSG_09019 和 FGSG_09709 调控了 DON 毒素合成和致病力。Liu 等^[33]发现 TOR 信号途径通过 FgSit4/FgPpg1 支路,利用蛋白激酶 FgCak1 对蛋白磷酸酶 FgNem1 进行磷酸化修饰。磷酸化的 FgNem1 与调节亚基 FgSpo7 形成复合体,进而使磷脂酰磷酸酶 FgPah1 脱磷酸从而激活其催化活性,最终促进三酰甘油和脂滴的合成。该研究表明 TOR 信号通路通过 FgNem1/Spo7-FgPah1 调控的脂滴合成,对禾谷镰刀菌的生长发育和致病力具有重要作用。在酿酒酵母中,蛋白激酶 Sch9 是 TORC1 直接作用的下游元件,其激酶活性可被 TORC1 介导的磷酸化激活^[34]。*FgSch9* 突变体在菌丝生长、分生孢子形态建成、DON 毒素合成和致病力等方面存在显著的缺陷。在禾谷镰刀菌中,FgSch9 不但与 FgTor1 激酶互作,而且还与 FgHog1 激酶互作^[34]。*FgSch9* 突变体不但对雷帕霉素敏感,其对渗透压、氧化胁迫和细胞壁胁迫也表现出较高敏感性^[35]。因而,推测 FgSch9 可能介导了 TOR 与 HOG 信号途径间的交流。

5 细胞周期相关蛋白激酶

细胞周期是一个受严密调控且有序发生的重要细胞事件,在细胞生长、分裂和分化过程中均扮演了重要的角色。细胞周期依赖性蛋白激酶(CDK)是细胞周期调控机制的核心,其与细胞周期蛋白(cyclin)形成 CDK-cyclin 复合体,推动细胞跨越各细胞周期检测点完成细胞周期^[36-37]。在 CDK-cyclin 复合体中,cyclin 作为调节亚基可以将催化亚基 CDK 引导至特定的底物蛋白或亚细胞部位,增强其底物特异性^[38]。在酿酒酵母中存在 5 个 CDKs(Cdc28、Pho85、Kin28、Ssn3 和 Ctk1),而只有 Cdc28 在细胞周期各时期相转换过程中发挥重要功能^[36]。在裂殖酵母中 Cdc28 的同源基因为 Cdc2,二者高度同源^[39],*CDC28/CDC2* 基因的缺失均会导致酵母菌的死亡^[40-41]。在酿酒酵母中,Cdc28 可以与 9 个细胞周期蛋白分别结合以磷酸化不同的底物蛋白,从而介导不同的细胞信号对细胞周期的调控^[42]。

5.1 细胞周期依赖性蛋白激酶 Cdc2A 和 Cdc2B

Liu 等^[43]发现与模式酵母和多数丝状真菌不同,禾谷镰刀菌具有两个 *CDC2* 同源基因——*CDC2A* 和 *CDC2B*,并且在粪壳菌纲中仅串珠镰刀菌、假禾谷镰刀菌和腐皮镰刀菌具有两个 *CDC2* 同源基因。该研究发现 *CDC2A* 和 *CDC2B* 基因的单敲除均不影响营养生长,但是二者同时敲除却是致死的,表明 *CDC2A* 和 *CDC2B* 均参与了禾谷镰刀菌营养生长过程中细胞周期的调控且存在功能冗余。另外,*CDC2A* 特异调控了禾谷镰刀菌的侵染生长和有性发育过程,该基因的缺失导致病原菌致病力基本丧失以及有性生殖过程中子囊和子囊孢子发育出现严重缺陷。该研究还发现 Cdc2A-GFP 在营养菌丝、子囊孢子和侵染菌丝中均定位于细胞核中,且荧光信号在萌发菌丝和发育子囊孢子的细胞核内显著增强,但在上述细胞中却检测不到 Cdc2B-GFP 的荧光信号。表明 Cdc2A 和 Cdc2B 存在功能分化,而 Cdc2A 是植物侵染和有性生殖过程中发挥主效功能的 CDK,然而二者功能分化的分子机制尚不清楚。该研究还证明 N 端和 C 端区域均是 Cdc2A 在植物侵染过程中发挥功能所必需的,而在有性生殖过程中其 N 端区域具有更重要的作用,另外 N 端区域也决定了 Cdc2A 的细胞核定位^[43]。

在酿酒酵母中 Cdc28 的激活不仅需要与细胞周期蛋白结合,而且需要 CDK 激活激酶 Cak1 对其 T-loop 中保守的苏氨酸残基进行磷酸化^[43]。在禾谷镰刀菌中,FgCak1 可以分别与 Cdc2A 和 Cdc2B 互作。与 *cdc2A* 和 *cdc2B* 突变体不同,*Fgcak1* 突变体不但在营养生长和无性生殖方面表现出严重缺陷,其在致病力和有性生殖上表现出更加严重的缺陷^[43]。因而,推断 FgCak1 可能同时参与了 Cdc2A 和 Cdc2B 激酶的激活。Jiang 等^[44]还发现禾谷镰刀菌的 Cdc2A 和 Cdc2B 存在互作关系,推测二者可能在营养菌丝中形成同源和异源二聚体发挥功能。

5.2 细胞周期依赖性蛋白激酶 FgSsn3

在酿酒酵母中细胞周期依赖性蛋白激酶 Ssn3 是介体复合物(mediator complex)中唯一的蛋白激酶组分,而介体复合物分别与基因特异的转录因子和 RNA 聚合酶 II 互作,参与二者间的信息传递^[45]。在酿酒酵母中 Ssn3 通过磷酸化 RNA 聚合酶 II 的 C 端结构域调控基因转录^[46]。Cao 等^[47]

在禾谷镰刀菌中鉴定出了酿酒酵母 Ssn3 的同源蛋白 FgSsn3。*FgSSN3* 基因的缺失造成禾谷镰刀菌在营养生长、无性(有性)生殖、DON 合成和致病力等方面的严重缺陷。酵母双杂交结果显示 FgSsn3 可以与 C 型细胞周期蛋白 Cid1 互作,且 *cid1* 突变体表现出与 *Fgssn3* 突变体相似的表型^[47-48]。另外,在 *Fgssn3* 突变体中分生孢子瓶梗形成相关基因 *HTF1* 和 *PCS1* 的表达水平显著上调,而一些 DON 合成相关基因 *TRI4*、*TRI5*、*TRI6*、*TRI10* 和 *TRI11* 则显著下调^[47]。表明在介体复合物中 FgSsn3 与 Cid1 互作形成的 CDK-cyclin 复合体调控了多个基因的表达,从而参与了禾谷镰刀菌的营养生长、生殖生长和植物侵染等过程。

6 RNA 剪接相关蛋白激酶

在多数真核生物中,前体 mRNA 由多个外显子和内含子间隔形成,其需通过剪接体将内含子去除并将外显子连接,才能变为成熟的 mRNA。剪接体由 5 种 snRNA (U1、U2、U4、U5 和 U6 snRNA) 和 100 多个蛋白共同组成的一个高度复杂且动态变化的复合体^[49]。剪接体是在前体 mRNA 上从头开始组装的,首先 U1 和 U2 snRNP 识别并结合至前体 mRNA 内含子的 5' 剪接位点,形成 A 复合体。而 A 复合体会招募 U4/U6-U5 snRNP 三联体,形成无催化活性的 B 复合物。随后 U1 和 U2 snRNP 从该复合体上解离,此时前体 mRNA 与 U2、U5 和 U6 snRNAs 之间形成复杂的 RNA-RNA 互作网络,B 复合体才变为具有 RNA 剪接活性的形式。具有活性的 RNA 剪接体通过两次转酯反应将前体 mRNA 上的内含子切除,同时 U2、U5 和 U6 snRNP 会从成熟的 mRNA 上解离,参与下一轮的 RNA 剪接过程^[49]。

6.1 FgPrp4 蛋白激酶

Prp4(pre-RNA processing 4)是第一个被发现对前体 mRNA 剪接具有调控作用的蛋白激酶。在裂殖酵母中,Prp4 可以磷酸化剪接因子 SR 蛋白,进而影响前体 mRNA 的剪接^[50-51]。在人类和酿酒酵母中,Prp4 与 U4/U6-U5 三联体中的 Prp6、Prp31、Brr2 和 Prp8 蛋白互作^[52],通过磷酸化 Prp31 和 Prp6 来调控复合体 B 的组装与激活^[53]。

Gao 等^[54]报道在禾谷镰刀菌中 FgPrp4 蛋白激

酶调控了前体 mRNA 的剪接效率,该基因的缺失会导致病原菌在分生孢子形态、有性生殖和致病力等方面出现严重缺陷。*Fgprp4* 突变体生长极其缓慢,而 U4/U6-U5 三联体中 *FgPRP6*、*FgPRP31*、*FgBRR2* 和 *FgPRP8* 基因的自发突变能够部分恢复 *Fgprp4* 突变体的生长缺陷^[54]。进一步的研究表明 *FgPrp31* 的 C 端和 N 端通过互作产生自抑制,而 *FgPRP31* 的自发突变与 *FgPrp4* 对 *FgPrp31* 的磷酸化修饰均能解除这种自抑制作用^[55]。Sun^[56] 和 Li^[57] 又陆续发现 *Fgprp4* 突变体的自发突变也会发生在 U4/U6-U5 三联体组分 *FgSNU66* 和 *FgSAD1* 基因上。*FgSnu66* 蛋白 C 端区域参与了其同 U4/U6-U5 三联体关键组分 *FgHub1* 和 *FgPrp8* 的互作,进而调控了剪接体的激活^[56]。而 *FgSAD1* 基因的自发点突变可增强 U4/U6-U5 三联体的稳定性以及 *FgSad1* 与 U2 SnRNP 的结合,从而促进剪接体的组装^[57]。因而, *FgPrp4* 可能通过磷酸化 U4/U6-U5 三联体中的关键组分,来调控剪接体的活性。此外,还有研究显示 *FgPrp4* 参与了对剪接因子 SR 蛋白 *FgSrp1* 的调控^[58]。

6.2 *Srk1* 蛋白激酶

SR 蛋白是真核生物中一类重要的剪接因子,其调控了剪接体的组装和剪接位点的识别,此外 SR 蛋白还参与了 mRNA 核外运输、蛋白翻译以及无义介导的 mRNA 降解等过程^[59-60]。SR 蛋白的功能和亚细胞定位受到 SR 蛋白特异激酶 (SR protein-specific kinases, SRPKs) 的调控^[61]。SRPKs 具有一个保守的激酶结构域,但是该激酶结构域被一个不保守的间隔序列分成两部分^[62]。Wang 等^[63] 发现 SR 蛋白特异激酶 *Srk1* 是禾谷镰刀菌营养生长、有性生殖和植物侵染所必需的,并且调控了多个基因的可变剪接和转录水平。在菌丝生长过程中, *Srk1* 激酶可以在核质间穿梭,这一过程可能受到细胞周期的调控。*Srk1* 激酶中的间隔序列参与了 *Srk1* 蛋白的核质转运,间隔序列的缺失会导致 *Srk1* 只能滞留在细胞核中。该研究通过蛋白亲和纯化偶联质谱技术发现, *Srk1* 可以与多个剪接体组分互作,并进一步验证了 *Srk1* 与 SR 蛋白 *FgNpl3* 和 *FgSrp1* 的互作关系,表明 *Srk1* 可能通过磷酸化 SR 蛋白来调控 mRNA 的剪接和基因的转录。此外, *Srk1* 蛋白还会聚集在隔膜孔的位置,但是其具体功能尚不清楚^[63]。

7 其他蛋白激酶

7.1 有性生殖阶段特异性蛋白激酶 *Puk1*

Puk1 (perithecium unique kinase) 是一个在禾谷镰刀菌有性生殖过程中具有阶段特异性表达和功能的蛋白激酶。Wang 等^[8] 首先在禾谷镰刀菌中鉴定到该基因 (FGSG_01058), 其在酿酒酵母和裂殖酵母中均无同源基因,但在丝状真菌中则较为保守。Liu 等^[64] 发现, *PUK1* 基因只在禾谷镰刀菌有性发育后期 (有性生殖诱导 8 d) 特异上调表达,而在分生孢子和营养菌丝中无表达。*PUK1* 基因的缺失仅导致禾谷镰刀菌在有性生殖后期出现子囊孢子畸形且不能喷发的表型缺陷,而不影响营养生长、分生孢子形成和植物侵染等表型^[8, 64]。

有趣的是,在鉴定 *Puk1* 互作蛋白的过程中,意外地发现 *PUK1* 基因的核苷酸 A¹⁸³¹ 和 A¹⁸³⁴ 在 mRNA 中变为 G¹⁸³¹ 和 G¹⁸³⁴,由此在真菌中首次发现了 A→I RNA 编辑现象^[64]。进一步研究显示,这两个 RNA 编辑位点位于 *PUK1* 激酶结构域中的两个串联终止密码子 UA¹⁸³¹GUA¹⁸³⁴G 上,且在有性生殖后期 90% 的 *PUK1* 转录本中被编辑。A→I RNA 编辑后形式的 *PUK1* 基因可以完全恢复 *puk1* 突变体的表型缺陷,而非编辑形式的 *PUK1* 则不能^[64]。表明 A→I RNA 编辑作为一种重要的表观遗传学机制,在禾谷镰刀菌的有性生殖时期调控了 *Puk1* 蛋白激酶的功能。除 *PUK1* 基因外,FGSG_04770 和 FGSG_05406 也是阶段特异性蛋白激酶,二者分别只在植物侵染和分生孢子形成时期发挥作用^[8],但作用机制尚不清楚。

7.2 *Kin1* 蛋白激酶

Kin1 同源蛋白属于微管亲和调控蛋白激酶 (microtubule affinity-regulating protein kinases, MARKs) 家族,该激酶家族参与了细胞极化、细胞周期、细胞迁移和分化、信号传导等过程^[65]。酿酒酵母具有两个 MARK 基因 *KIN1* 和 *KIN2*,二者编码的蛋白激酶通过磷酸化 Sec9 调控囊泡运输和蛋白分泌^[66]。在裂殖酵母中, *Kin1* 参与了形态建成、双极生长、胞质分裂和细胞壁完整性等^[67],而在新型隐球菌中 *Kin1* 是一个重要的毒力因子^[68]。Luo 等^[69] 在禾谷镰刀菌中鉴定出 *FgKin1* 并进行了深入研究,这在植物病原真菌中尚属首次。*Fgkin1* 敲除突变体在致病力、无性 (有性) 生殖以及

胁迫应答等方面均存在严重缺陷,另外 *FgKIN1* 基因的缺失还改变了 β 微管蛋白 Tub1 的亚细胞定位。*FgKin1* 定位于分生孢子和菌丝的隔膜孔处,该定位模式与 *FgKin1* 的激酶活性无关。此外,该研究还发现 *FgKin1* 在有性生殖过程中的功能也不依赖于其激酶活性。

7.3 糖原合成酶激酶 *Fgk3*

糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase, GSK3) 是一种独特的蛋白激酶,具有保守的蛋白结构,在真核生物中介导了多条信号通路^[70]。该激酶最早在兔子胰岛素信号途径的研究中被发现,其通过磷酸化糖原合成酶抑制其糖原合成活性。越来越多的文献报道 Gsk3 可以磷酸化结构蛋白、信号蛋白和转录因子等多种靶蛋白,进而调控多个细胞事件^[71]。在酿酒酵母中,鉴定到了 4 个 Gsk3 的同源蛋白 (*Mck1*、*Rim11*、*Mrk1* 和 *Ygk3*),其中 *Mck1* 不但参与了胁迫应答转录因子 *Msn2* 的激活,也参与了细胞周期的调控。

Qin 等^[72]在禾谷镰刀菌中只鉴定到 1 个 Gsk3 的同源蛋白 *Fgk3*,发现 *FGK3* 基因的缺失会导致病原菌生长缓慢、分生孢子畸形、不能形成子囊壳、DON 合成和致病力丧失等表型缺陷。*fkg3* 突变体中糖原积累增加,表明 *Fgk3* 对糖原合成酶的活性具有抑制作用。此外,该研究还发现 *FGK3* 的转录水平在低温、 H_2O_2 和 SDS 胁迫条件下显著上调,而 *FGK3* 基因的缺失会导致 *FgGRE2*、*FgGPD1*、*FgCTT1* 和 *FgMSN2* 等基因无法对冷、热和盐胁迫产生应答^[72]。因而, *Fgk3* 可能通过调控糖原代谢、胁迫应答等参与了禾谷镰刀菌的生长发育、DON 毒素合成和植物侵染等过程。

7.4 丙酮酸脱氢酶激酶 *FgPdk1*

丙酮酸是糖酵解的最终产物,其通过丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH) 的脱羧作用生成重要的活性物质乙酰辅酶 A。丙酮酸脱氢酶激酶 (pyruvate dehydrogenase kinase, PDK) 是一种重要的线粒体酶,通过磷酸化修饰选择性抑制 PDH 的活性,减少乙酰辅酶 A 的生成,同时影响葡萄糖的氧化过程^[73]。2016 年, Gao 等^[74]在禾谷镰刀菌中鉴定到 1 个 PDK 基因 *FgPDK1*,发现该基因的缺失导致 PDH 活性增强、生长迟缓、不能产生分生孢子和子囊壳、DON 合成下降以及致病力丧失等。此外,该研究还发现 *Fgpdk1* 突变体对高渗透胁迫和细胞膜胁迫的敏感性增强,且细胞中出现

活性氧的积累和细胞质膜的损伤。

8 展望

禾谷镰刀菌蛋白激酶的研究相对于酵母菌起步较晚,大多数研究集中在 PKA、MAPKs、Cdc2A/B、FgTor 和 FgPrp4 等少数蛋白激酶上。迄今为止,虽然研究人员已经从禾谷镰刀菌中鉴定到大量的蛋白激酶基因,但是多数只是停留在对敲除突变体基本表型的描述上,而缺乏作用机制的深入探究。未来应聚焦于蛋白激酶活性调控机制、底物蛋白鉴定、不同激酶间以及激酶与其他信号途径间互作关系的研究上。此外,在禾谷镰刀菌中还存在 20 个无法被敲除的蛋白激酶基因,未来可以利用基因沉默、条件性基因敲除以及基因点突变等策略明确其生物学功能。鉴于小麦赤霉病抗病材料和抗病基因的匮乏,从正向遗传学角度挖掘小麦赤霉病抗病基因并用于育种,面临着巨大的瓶颈。而寄主诱导的基因沉默技术是一种新兴的抗病育种策略,通过靶向沉默病原菌的关键基因提高植物的抗病性,为小麦赤霉病的防治提供了新的思路。相信随着研究的不断深入,禾谷镰刀菌蛋白激酶在生长发育和植物侵染等过程中的功能和作用机制将被进一步揭示。在此基础上,我们可选择在禾谷镰刀菌生长发育和致病过程具有关键作用的蛋白激酶为候选靶基因,利用 Gateway 技术将靶基因的特异区段克隆到 HIGS 载体上。再通过农杆菌介导的转基因技术将构建好的 HIGS 载体导入到小麦中,进而创制持久抗小麦赤霉病的转基因材料。此外,这些关键的蛋白激酶基因亦可以作为候选靶标用于绿色杀菌剂的研发。

参 考 文 献

- [1] 刘万才, 刘振东, 黄冲, 等. 近 10 年农作物主要病虫害发生危害情况的统计和分析[J]. 植物保护, 2016, 42(05): 1-9.
- [2] MOTAUNG T E, SAITOH H, TSILO T J. Large-scale molecular genetic analysis in plant-pathogenic fungi: a decade of genome-wide functional analysis [J]. Mol. Plant. Pathol., 2017, 18 (5): 754-764.
- [3] 段亚冰, 效雪梅, 杨莹, 等. 一种基于 LAMP 技术快速检测小麦赤霉病菌对多菌灵抗药性方法的建立及应用[J]. 南京农业大学学报, 2016, 39(01): 97-105.
- [4] MANNING G, WHYTE D B, MARTINEZ R, et al. The protein kinase complement of the human genome [J]. Science,

- 2002, 298(5600): 1912–1934.
- [5] COHEN P. The regulation of protein function by multisite phosphorylation—a 25 year update [J]. Trends Biochem. Sci., 2000, 25(12): 596–601.
 - [6] KRUPA A, ANAMIK A, SRINIVASAN N. Genome-wide comparative analyses of domain organisation of repertoires of protein kinases of *Arabidopsis thaliana* and *Oryza sativa* [J]. Gene, 2006, 380(1): 1–13.
 - [7] MIRANDA-SAAVEDRA D, BARTON G J. Classification and functional annotation of eukaryotic protein kinases [J]. Proteins, 2007, 68(4): 893–914.
 - [8] WANG C, ZHANG S, HOU R, *et al.* Functional analysis of the kinome of the wheat scab fungus *Fusarium graminearum* [J/OL]. PLoS Pathog., 2011, 7(12): e1002460[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002460>.
 - [9] KIM C, VIGIL D, ANAND G, *et al.* Structure and dynamics of PKA signaling proteins [J]. Eur. J. Cell Biol., 2006, 85(7): 651–654.
 - [10] HU S, ZHOU X, GU X, *et al.* The cAMP-PKA pathway regulates growth, sexual and asexual differentiation, and pathogenesis in *Fusarium graminearum* [J]. Mol. Plant Microbe Interact., 2014, 27(6): 557–566.
 - [11] JIANG C, ZHANG C, WU C, *et al.* *TRI6* and *TRI10* play different roles in the regulation of deoxynivalenol (DON) production by cAMP signalling in *Fusarium graminearum* [J]. Environ. Microbiol., 2016, 18(11): 3689–3701.
 - [12] LI Y, ZHANG X, HU S, *et al.* PKA activity is essential for relieving the suppression of hyphal growth and appressorium formation by MoSfl1 in *Magnaporthe oryzae* [J/OL]. PLoS Genet., 2017, 13(8): e1006954[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006954>.
 - [13] LI C, ZHANG Y, WANG H, *et al.* 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]. Mol. Plant Pathol., 2018, 19(4): 909–921.
 - [14] JIANG C, ZHANG X, LIU H, *et al.* Mitogen-activated protein kinase signaling in plant pathogenic fungi [J]. PLoS Pathog., 2018, 14(3): e1006875[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006875>.
 - [15] HAMEL L P, NICOLE M C, DUPLESSIS S, *et al.* Mitogen-activated protein kinase signaling in plant-interacting fungi: distinct messages from conserved messengers [J]. Plant Cell, 2012, 24(4): 1327–1251.
 - [16] XU J R. Map kinases in fungal pathogens [J]. Fungal Genet. Biol., 2000, 31(3): 137–152.
 - [17] JENCZMIONKA N J, MAIER F J, L SCH A P, *et al.* Mating, conidiation and pathogenicity of *Fusarium graminearum*, the main causal agent of the head-blight disease of wheat, are regulated by the MAP kinase Gpmk1 [J]. Curr. Genet., 2003, 43(2): 87–95.
 - [18] JENCZMIONKA N J, SCH F W. The Gpmk1 MAP kinase of *Fusarium graminearum* regulates the induction of specific secreted enzymes [J]. Curr. Genet., 2005, 47(1): 29–36.
 - [19] URBAN M, MOTT E, FARLEY T, *et al.* The *Fusarium graminearum* *MAPI* gene is essential for pathogenicity and development of perithecia [J]. Mol. Plant Pathol., 2003, 4(5): 347–359.
 - [20] BLUHM B H, ZHAO X, FLAHERTY J E, *et al.* *RAS2* regulates growth and pathogenesis in *Fusarium graminearum* [J]. Mol. Plant Microbe Interact., 2007, 20(6): 627–636.
 - [21] GU Q, CHEN Y, LIU Y, *et al.* The transmembrane protein Fg-Sho1 regulates fungal development and pathogenicity via the MAPK module Ste50-Ste11-Ste7 in *Fusarium graminearum* [J]. New Phytol., 2015, 206(1): 315–328.
 - [22] JIANG C, CAO S, WANG Z, *et al.* An expanded subfamily of G-protein-coupled receptor genes in *Fusarium graminearum* required for wheat infection [J]. Nat. Microbiol., 2019, 4(9): 1582–1591.
 - [23] ZHENG D, ZHANG S, ZHOU X, *et al.* The *FgHOG1* pathway regulates hyphal growth, stress responses, and plant infection in *Fusarium graminearum* [J/OL]. PLoS ONE, 2012, 7(11): e49495[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049495>.
 - [24] JIANG J, YUN Y, YANG Q, *et al.* A type 2C protein phosphatase FgPtc3 is involved in cell wall integrity, lipid metabolism, and virulence in *Fusarium graminearum* [J/OL]. PLoS ONE, 2011, 6(9): e25311[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025311>.
 - [25] HOU Z, XUE C, PENG Y, *et al.* A mitogen-activated protein kinase gene (*MGV1*) in *Fusarium graminearum* is required for female fertility, heterokaryon formation and plant infection. [J]. Mol. Plant Microbe Interact., 2002, 15(11): 1119–1127.
 - [26] RAMAMOORTHY V, ZHAO X, SNYDER A K, *et al.* Two mitogen-activated protein kinase signaling cascades mediate basal resistance to antifungal plant defensins in *Fusarium graminearum* [J]. Cell Microbiol., 2007, 9(6): 1491–1506.
 - [27] YUN Y, LIU Z, ZHANG J, *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 [J]. Environ. Microbiol., 2014, 16(7): 2023–2037.
 - [28] XU L, WANG M, TANG G, *et al.* The endocytic cargo adaptor complex is required for cell-wall integrity via interacting with the sensor FgWsc2B in *Fusarium graminearum* [J]. Curr. Genet., 2019, 65(4): 1071–1080.
 - [29] REN J, LI C, GAO C, *et al.* Deletion of *FgHOG1* is suppressive to the *mgv1* mutant by stimulating Gpmk1 activation and avoiding intracellular turgor elevation in *Fusarium graminearum* [J/OL]. Front. Microbiol., 2019, 10: 1073[2021-07-07]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01073>.
 - [30] HEITMAN J, MOVVA N R, HALL M N. Targets for cell cycle arrest by the immune suppressant rapamycin in yeast [J]. Science, 1991, 253(5022): 905–909.
 - [31] WULLSCHLEGER S, LOEWITH R, HALL M N. TOR signaling in growth and metabolism [J]. Cell, 2006, 124(3): 471–484.
 - [32] YU F, GU Q, YUN Y, *et al.* The TOR signaling pathway regulates vegetative development and virulence in *Fusarium graminearum* [J]. New Phytol., 2014, 203(1): 219–232.
 - [33] LIU N, YUN Y, YIN Y, *et al.* Lipid droplet biogenesis regulat-

- ed by the FgNem1/Spo7-FgPah1 phosphatase cascade plays critical roles in fungal development and virulence in *Fusarium graminearum* [J]. *New Phytol.*, 2019, 223(1): 412–429.
- [34] GU Q, ZHANG C, YU F, *et al.* Protein kinase FgSch9 serves as a mediator of the target of rapamycin and high osmolarity glycerol pathways and regulates multiple stress responses and secondary metabolism in *Fusarium graminearum* [J]. *Environ. Microbiol.*, 2015, 17(8): 2661–2276.
- [35] CHEN D, WANG Y, ZHOU X, *et al.* The Sch9 kinase regulates conidium size, stress responses, and pathogenesis in *Fusarium graminearum* [J/OL]. *PLoS ONE*, 2014, 9(8): e105811[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105811>.
- [36] MORGAN D O. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors [J]. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1997, 13: 261–291.
- [37] UBERSAX J A, WOODBURY E L, QUANG P N, *et al.* Targets of the cyclin-dependent kinase Cdk1 [J]. *Nature*, 2003, 425(6960): 859–864.
- [38] ARELLANO M, MORENO S. Regulation of CDK/cyclin complexes during the cell cycle [J]. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1997, 29(4): 559–573.
- [39] MALUMBRES M, BARBACID M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm [J]. *Nat. Rev. Cancer*, 2009, 9(3): 153–166.
- [40] BOOHER R, BEACH D. Site-specific mutagenesis of *cdc2⁺*, a cell cycle control gene of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* [J]. *Mol. Cell Biol.*, 1986, 6(10): 3523–2530.
- [41] MENDENHALL M D, HODGE A E. Regulation of Cdc28 cyclin-dependent protein kinase activity during the cell cycle of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 1998, 62(4): 1191–1243.
- [42] MALUMBRES M. Cyclin-dependent kinases [J/OL]. *Genome Biol.*, 2014, 15(6): 122[2021-07-07]. <http://genomebiology.com/2014/15/6/122>.
- [43] LIU H, ZHANG S, MA J, *et al.* Two Cdc2 kinase genes with distinct functions in vegetative and infectious hyphae in *Fusarium graminearum* [J/OL]. *PLoS Pathog.*, 2015, 11(6): e1004913[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004913>.
- [44] JIANG C, XU J R, LIU H. Distinct cell cycle regulation during saprophytic and pathogenic growth in fungal pathogens [J]. *Curr. Genet.*, 2016, 62(1): 185–189.
- [45] CONAWAY R C, CONAWAY J W. Function and regulation of the mediator complex [J]. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2011, 21(2): 225–230.
- [46] KUCHIN S, YEGHIAYAN P, CARLSON M. Cyclin-dependent protein kinase and cyclin homologs SSN3 and SSN8 contribute to transcriptional control in yeast [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92(9): 4006–4010.
- [47] CAO S, ZHANG S, HAO C, *et al.* FgSsn3 kinase, a component of the mediator complex, is important for sexual reproduction and pathogenesis in *Fusarium graminearum* [J/OL]. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 22333[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1038/srep22333>.
- [48] ZHOU X, HEYER C, CHOI Y E, *et al.* The *CID1* cyclin C-like gene is important for plant infection in *Fusarium graminearum* [J]. *Fungal Genet. Biol.*, 2010, 47(2): 143–151.
- [49] LEE Y, RIO D C. Mechanisms and regulation of alternative pre-mRNA splicing [J]. *Annu. Rev. Biochem.*, 2015, 84: 291–323.
- [50] FAIR B J, PLEISS J A. The power of fission: yeast as a tool for understanding complex splicing [J]. *Curr. Genet.*, 2017, 63(3): 375–380.
- [51] SCHWELNUS W, RICHERT K, OPITZ F, *et al.* Fission yeast Prp4p kinase regulates pre-mRNA splicing by phosphorylating a non-SR-splicing factor [J]. *EMBO Rep.*, 2001, 2(1): 35–41.
- [52] BOTTFNER C A, SCHMIDT H, VOGEL S, *et al.* Multiple genetic and biochemical interactions of Brr2, Prp8, Prp31, Prp1 and Prp4 kinase suggest a function in the control of the activation of spliceosomes in *Schizosaccharomyces pombe* [J]. *Curr. Genet.*, 2005, 48(3): 151–161.
- [53] SCHNEIDER M, HSIAO H H, WILL C L, *et al.* Human PRP4 kinase is required for stable tri-snRNP association during spliceosomal B complex formation [J]. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2010, 17(2): 216–221.
- [54] GAO X, JIN Q, JIANG C, *et al.* FgPrp4 kinase is important for spliceosome B-complex activation and splicing efficiency in *Fusarium graminearum* [J/OL]. *PLoS Genet.*, 2016, 12(4): e1005973[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005973>.
- [55] GAO X, ZHANG J, SONG C, *et al.* Phosphorylation by Prp4 kinase releases the self-inhibition of FgPrp31 in *Fusarium graminearum* [J]. *Curr. Genet.*, 2018, 64(6): 1261–1274.
- [56] SUN M, ZHANG Y, WANG Q, *et al.* The tri-snRNP specific protein FgSnu66 is functionally related to FgPrp4 kinase in *Fusarium graminearum* [J]. *Mol. Microbiol.*, 2018, 109(4): 494–508.
- [57] LI X, FAN Z, YAN M, *et al.* Spontaneous mutations in *FgSAD1* suppress the growth defect of the *Fgprp4* mutant by affecting tri-snRNP stability and its docking in *Fusarium graminearum* [J]. *Environ. Microbiol.*, 2019, 21(12): 4488–4503.
- [58] ZHANG Y, GAO X, SUN M, *et al.* The *FgSRP1* SR-protein gene is important for plant infection and pre-mRNA processing in *Fusarium graminearum* [J]. *Environ. Microbiol.*, 2017, 19(10): 4065–4079.
- [59] HUANG Y, YARIO T A, STEITZ J A. A molecular link between SR protein dephosphorylation and mRNA export [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101(26): 9666–9670.
- [60] HUANG Y, STEITZ J A. SRproteins along a messenger's journey [J]. *Mol. Cell*, 2005, 17(5): 613–615.
- [61] GIANNAKOUIROS T, NIKOLAKAKI E, MYLONIS I, *et al.* Serine-arginine protein kinases: a small protein kinase family with a large cellular presence [J]. *FEBS J.*, 2011, 278(4): 570–586.
- [62] GHOSH G, ADAMS J A. Phosphorylation mechanism and structure of serine-arginine protein kinases [J]. *FEBS J.*, 2011, 278(4): 587–597.
- [63] WANG G, SUN P, GONG Z, *et al.* Srk1 kinase, a SR protein-specific kinase, is important for sexual reproduction, plant in-

- fection and pre-mRNA processing in *Fusarium graminearum* [J]. Environ. Microbiol., 2018, 20(9): 3261–3277.
- [64] LIU H, WANG Q, HE Y, *et al.* Genome-wide A-to-I RNA editing in fungi independent of ADAR enzymes [J]. Genome Res., 2016, 26(4): 499–509.
- [65] TASSAN J P, LE GOFF X. An overview of the KIN1/PAR-1/MARK kinase family [J]. Biol. Cell., 2004, 96(3): 193–199.
- [66] ELBERT M, ROSSI G, BRENNWALD P. The yeast Par-1 homologs Kin1 and Kin2 show genetic and physical interactions with components of the exocytic machinery [J]. Mol. Biol. Cell, 2005, 16(2): 532–549.
- [67] CADOU A, COUTURIER A, LE GOFF C, *et al.* Kin1 is a plasma membrane-associated kinase that regulates the cell surface in fission yeast [J]. Mol. Microbiol., 2010, 77(5): 1186–1202.
- [68] MYLONAKIS E, IDNURM A, MORENO R, *et al.* *Cryptococcus neoformans* Kin1 protein kinase homologue, identified through a *Caenorhabditis elegans* screen, promotes virulence in mammals [J]. Mol. Microbiol., 2004, 54(2): 407–419.
- [69] LUO Y, ZHANG H, QI L, *et al.* FgKin1 kinase localizes to the septal pore and plays a role in hyphal growth, ascospore germination, pathogenesis, and localization of Tub1 beta-tubulins in *Fusarium graminearum* [J]. New Phytol., 2014, 204(4): 943–954.
- [70] OSOLODKIN D I, ZAKHAREVICH N V, PALLYULIN V A, *et al.* Bioinformatic analysis of glycogen synthase kinase 3: human versus parasite kinases [J]. Parasitology, 2011, 138(6): 725–735.
- [71] FRAME S, COHEN P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery [J]. Biochem. J., 2001, 359(1): 1–16.
- [72] QIN J, WANG G, JIANG C, *et al.* Fgk3 glycogen synthase kinase is important for development, pathogenesis, and stress responses in *Fusarium graminearum* [J/OL]. Sci. Rep., 2015, 5: 8504[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1038/srep08504>.
- [73] SCHULZE A, DOWNWARD J. Flicking the Warburg switch-tyrosine phosphorylation of pyruvate dehydrogenase kinase regulates mitochondrial activity in cancer cells [J]. Mol. Cell., 2011, 44(6): 846–848.
- [74] GAO T, CHEN J, SHI Z. *Fusarium graminearum* pyruvate dehydrogenase kinase 1 (*FgPDK1*) is critical for conidiation, mycelium growth, and pathogenicity [J/OL]. PLoS ONE, 2016, 11(6): e0158077[2021-07-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158077>.