

王艳玲,郭勇,高洁.病原真菌CFEM蛋白功能及分子机制研究进展[J].华中农业大学学报,2025,44(1):156-167.  
DOI:10.13300/j.cnki.hnlkxb.2025.01.017

# 病原真菌CFEM蛋白功能及分子机制研究进展

王艳玲,郭勇,高洁

兰州理工大学生命科学与工程学院,兰州 730050

**摘要** CFEM (common in fungi extracellular membrane)蛋白是仅存在于真菌的一种细胞外膜蛋白,在真菌中往往起到效应子的作用。本文阐述了不同病原真菌CFEM蛋白的结构、起源、进化及其作用和分子机制,强调了致病性真菌中CFEM蛋白在获取铁元素、维护真菌细胞壁完整性、影响真菌生长发育、侵染结构形成及引发宿主免疫反应等方面的重要作用。同时对扩展青霉的CFEM蛋白进行生物信息学分析,并针对未来CFEM蛋白在侵染致病中的作用及分子机制等研究进行讨论和展望。旨在进一步解析CFEM蛋白在侵染致病中的作用和分子机理,为防控植物病原真菌病害提供理论基础和参考。

**关键词** CFEM效应蛋白;病原真菌;病原体相关分子模式; 信号肽

**中图分类号** S435 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2025)01-0156-12

病原真菌侵染植物时,病原真菌孢子或菌丝体首先附着在植物表面或伤口,届时分泌细胞壁降解酶(cell wall degrading enzyme, CWDEs)破坏植物的物理屏障,随后利用植物的营养成分让菌丝进一步在植物内部扩散和生长。此外病原真菌还会分泌一些效应蛋白(效应子),与植物细胞表面相关受体蛋白或植物细胞内相关蛋白互作,干扰植物的正常生理过程或抑制植物的抗病免疫反应<sup>[1]</sup>,从而削弱对病原真菌的抵抗力促进病原真菌入侵和生长,此时植物表面就会产生病斑、坏死和枯萎等现象<sup>[2]</sup>。

病原真菌效应子大多有信号肽,少数没有。后者主要通过囊泡介导的运输途径进入宿主细胞发挥作用<sup>[3-4]</sup>。效应子主要分为胞内和胞外效应子<sup>[5]</sup>,胞外效应子和胞内效应子均可抑制宿主免疫反应,而前者通过捕捉保守的靶标受体并调控宿主细胞功能来实现。后者则通过跨越宿主细胞膜进入细胞质内与宿主靶标互作来实现,其中超过70%的胞内效应子能抑制细胞凋亡<sup>[5]</sup>。在病原真菌中,效应子可抑制模式触发免疫(PAMP-triggered immunity, PTI)和效应因子触发免疫(effector-triggered immunity, ETI),后者引发强烈的过敏反应<sup>[6]</sup>,阻止病原真菌进一步扩散。例如PfAvr4-2干扰植物细胞壁结构<sup>[7]</sup>,NIN样蛋白<sup>[8]</sup>(NIN-like proteins, NLPs)诱导细胞坏死和乙

烯产生<sup>[9]</sup>,ToxA与受体蛋白Tsn1相互作用导致细胞死亡<sup>[10]</sup>。除此之外,常见的病原真菌效应子还有LysM(几丁质结合效应子)和CFEM(common in fungi extracellular membrane)等。CFEM是一种仅存在于真菌内的效应子,常见于真菌的胞外膜蛋白,已有研究报道CFEM和真菌的致病性密切相关,但对于在植物体内的致病机制研究较少,没有形成一个完整的体系。本文主要综述病原真菌中CFEM效应蛋白的结构、表达与定位和在侵染致病中的作用及分子机理,旨在为解析CFEM蛋白的功能提供理论依据。

## 1 CFEM蛋白的分类和结构

CFEM是一种只在真菌中存在、包含60~75个氨基酸、具有8个间隔高度保守的半胱氨酸并含有CFEM结构域的蛋白<sup>[11]</sup>(图1),通常具有信号肽,与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)结构域类似,在生长发育、真菌毒力和宿主互作等方面有重要的作用。CFEM类蛋白最早发现于粗球孢子菌<sup>[12]</sup>(*Coccidioides immitis*),随后在白色念珠菌<sup>[13]</sup>(*Candida albicans*)、稻瘟菌<sup>[14]</sup>(*Magnaporthe oryzae*)、烟曲霉<sup>[15]</sup>(*Aspergillus fumigatus*)、禾谷炭疽菌<sup>[16]</sup>(*Colletotrichum graminicola*)、大丽轮枝菌(*Verticillium*

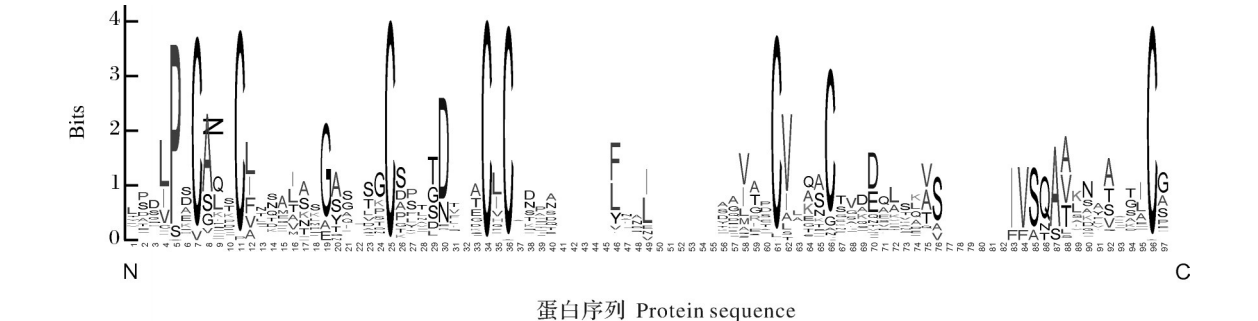
收稿日期: 2024-05-29

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(31760494);兰州市青年科技人才创新项目(2023-QN-64)

王艳玲, E-mail: wangyanling2003359@126.com

*dahliae*)、可可毛色二孢菌(*Lasiodiplodia theobromae*)、少孢节丛孢菌<sup>[17]</sup>(*Arthrotrichum oligospora*)、禾谷镰刀菌<sup>[18]</sup>(*Fusarium graminearum*)、杨生盘二孢菌<sup>[19]</sup>(*Marssonina brunnea*)、绿僵菌<sup>[20]</sup>(*Metarhizium anisopliae*)和果生炭疽菌<sup>[21]</sup>(*C. fructicola*)等中均有发现。例如:粗球孢子菌(*C. immitis*)中的 Ag2,白色念珠菌(*C. albicans*)中有 6 个,烟曲霉(*A. fumigatus*)中有 3 个,稻瘟菌(*M. oryzae*)中有 19 个<sup>[22]</sup>,禾谷炭疽菌(*C. graminicola*)中有 24 个,杨生盘二孢菌(*M.*

*brunnea*)中有 11 个,大丽轮枝菌(*V. dahliae*)中有 9 个<sup>[23]</sup>,禾谷镰刀菌(*F. graminearum*)中有 23 个<sup>[18]</sup>,可可毛色二孢菌(*L. theobromae*)中有 14 个<sup>[19]</sup>,绿僵菌(*M. anisopliae*)中有 13 个,巴氏蛋白僵菌(*Beauveria bassiana*)中有 12 个<sup>[24]</sup>,茄链孢菌(*Alternaria solani*)中有 12 个<sup>[25]</sup>。笔者所在团队通过生物信息学分析发现果蔬菜后病原真菌扩展青霉(*Penicillium expansum*)中有 9 个 CFEM 蛋白基因,氨基酸数量从 88 到 1 330 不等(表 1)。



Bits:每个氨基酸出现的频率,越高代表此氨基酸出现概率越大。 Bits: frequency of each amino acid, where higher values indicate a greater probability of that amino acid appearing.

图 1 CFEM 蛋白中 8 个保守的半胱氨酸<sup>[11]</sup>

Fig. 1 There are eight highly conserved cysteine residues in the CFEM domain

表 1 在扩展青霉中鉴定的 9 个 CFEM 蛋白

Table 1 The 9 CFEM proteins identified in *Penicillium expansum*

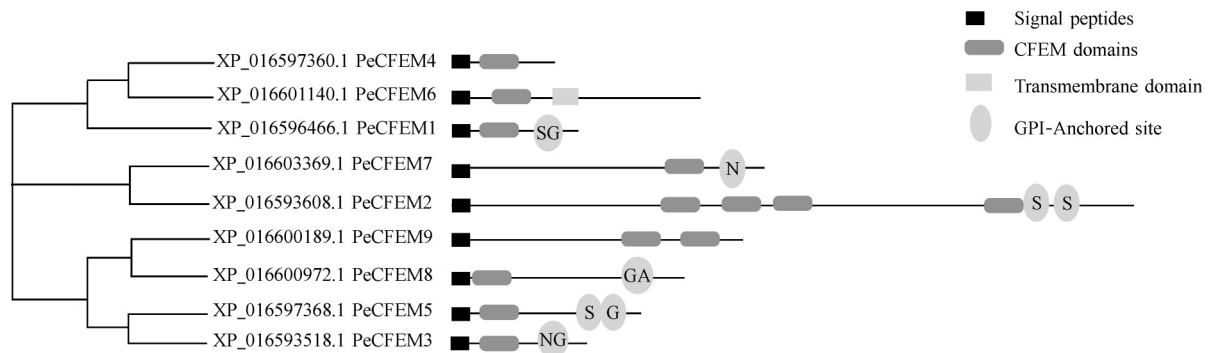
基因名 Gene name	基因 ID Gene ID	蛋白质 ID Protein ID	氨基酸数量 No. of amino acids	半胱氨酸占比 Percents of Cys	亚细胞定位 Subcellular localization	信号肽 Sp cleavage (AA)	GPI 结合位点 GPI-anchored
<i>PeCFEM1</i>	<i>PEX2_024290</i>	XP_016596466.1	204	4.9	Extr.	18~19	S177/G179
<i>PeCFEM2</i>	<i>PEX2_026860</i>	XP_016593608.1	1330	2.71	Extr.	20~21	S1300/S1307
<i>PeCFEM3</i>	<i>PEX2_028320</i>	XP_016593518.1	171	4.68	Extr.	18~19	N145/G146
<i>PeCFEM4</i>	<i>PEX2_029630</i>	XP_016597360.1	88	7.95	Extr.	18~19	None
<i>PeCFEM5</i>	<i>PEX2_029710</i>	XP_016597368.1	217	3.69	Extr.	18~19	S190/G195
<i>PeCFEM6</i>	<i>PEX2_035730</i>	XP_016601140.1	646	1.55	Plas.	23~24	None
<i>PeCFEM7</i>	<i>PEX2_043920</i>	XP_016603369.1	644	4.04	Extr.	15~16	N622
<i>PeCFEM8</i>	<i>PEX2_054470</i>	XP_016600972.1	268	2.99	Extr.	20~21	G244/A245
<i>PeCFEM9</i>	<i>PEX2_092030</i>	XP_016600189.1	472	4.66	Extr.	21~22	None

注 Note: Cys:半胱氨酸 Cysteine; Sp:信号肽 Signal peptide; Extr.:胞外 Extracellular; Plas.:质膜 Plasma membrane.

依据 CFEM 蛋白是否含有跨膜结构域可以分为 2 类,含有 7 个跨膜结构域的类似 Pth11 型 (the Pth11-like type) CFEM 蛋白和非 Pth11 型 (non-Pth11-like type) CFEM 分泌蛋白<sup>[26]</sup>。Pth11-like CFEM 蛋白是丝状子囊菌特有的 G 蛋白偶联受体<sup>[18]</sup>,其中稻瘟病菌(*M. oryzae*)Pth11 以及禾谷镰刀菌(*F. graminearum*)的 *FGRRES\_16221*、*FGRRES\_02155* 和 *FGRRES\_07839* 在侵染致病中是至关重要

的<sup>[18]</sup>。而已报道的几种非 Pth11 型 CFEM 蛋白也是真菌毒力所必需的,如棉花枯萎病原真菌大丽轮枝菌 (*V. dahliae*) 中 CFEM 蛋白 VdSCP76<sup>[23]</sup>、VdSCP7734 和禾谷镰孢菌 CFEM1<sup>[18]</sup>。扩展青霉 (*P. expansum*) 中的 9 个 CFEM 蛋白中, *PeCFEM7* 属于 Pth11 型 CFEM 蛋白,其余均属于非 Pth11 型 CFEM 蛋白(图 2)。

已报道的 CFEM 蛋白中,仅白色念珠菌(*C. albi-*



黑色部分:信号肽;灰色部分:CFEM结构域;浅灰矩形:跨膜结构域;浅灰椭圆:GPI结合位点。其中,S:丝氨酸,N:天冬酰胺,G:甘氨酸,A:丙氨酸。Black areas: Signal peptide; Gray areas: CFEM domain; Shallow gray rectangle: Transmembrane domain; Shallow gray ellipse: GPI-anchoring site. S: Serine, N: Asparagine, G: Glycine, A: Alanine.

图2 *P. expansum* 中CFEM的结构域

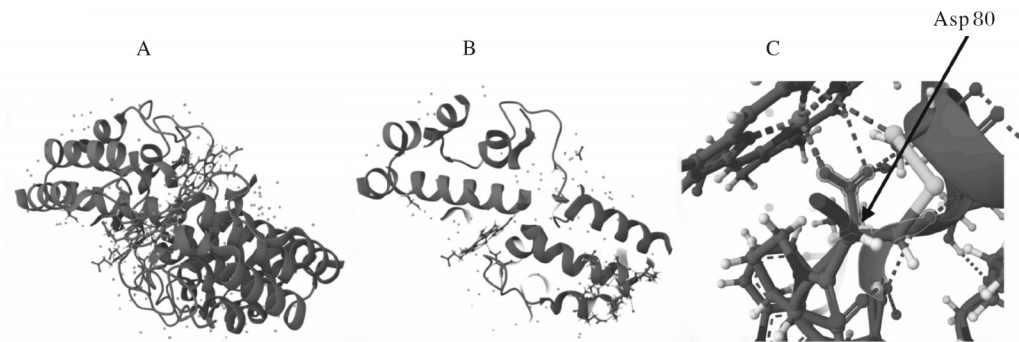
Fig. 2 The structure domain of CFEMs in *P. expansum*

*cans*)中的Csa2蛋白的晶体结构被解析(图3)。Csa2属于分泌型血红素蛋白,可从血红蛋白中提取血红素,将其转移到细胞内部作为铁的来源。其采用了一种由6个 $\alpha$ -螺旋组成的螺旋篮状结构,由8个保守Cys形成的4个二硫键维持稳定(图3B)。该蛋白血红素分子位于螺旋篮状顶部的平坦疏水平台和外围N端“手柄”延伸区域之间<sup>[27]</sup>。其中Asp80残基作为CFEM轴向配体,赋予了 $\text{Fe}^{3+}$ 血红素的配位,但不赋予 $\text{Fe}^{2+}$ 血红素的配位(图3C)。这种保守的Asp被His取代后虽获得 $\text{Fe}^{2+}$ 血红素结合并保留了从血红蛋白中提取血红素的能力,但却扰乱细胞体内血红素的交换,使其功能丧失。在禾谷炭疽菌(*C. graminicola*)中有24个可形成类似于Csa2的螺旋篮状结构的CFEM蛋白,以拉长的N-末端环作为柄。其中,CgCFEM3、CgCFEM7、CgCFEM8、CgCFEM9、CgCFEM15和CgCFEM20含有4个 $\alpha$ -螺旋,

CgCFEM4、6和14含有3个 $\alpha$ -螺旋,而CgCFEM1只有2个 $\alpha$ -螺旋。我们将前期扩展青霉(*P. expansum*)中预测鉴定的9个CFEM蛋白结构域氨基酸序列上传至Phyre2,经同源建模分析发现CFEM蛋白PeCFEM1、PeCFEM3、PeCFEM4、PeCFEM5、PeCFEM6、PeCFEM7、PeCFEM8、PeCFEM9与Csa2(白色念珠菌中的C4y7sC)有着高度的相似性。除PeCFEM2之外,每个CFEM蛋白质对Csa2的置信度都超过了95%,且PeCFEM1、PeCFEM3~9都有着和Csa2相近似的 $\alpha$ -螺旋(图4)。其中有2个CFEM蛋白(PeCFEM7和PeCFEM9)含有3个 $\alpha$ -螺旋,3个CFEM蛋白(PeCFEM1、PeCFEM6、PeCFEM8)含有4个 $\alpha$ -螺旋,3个CFEM蛋白(PeCFEM3、PeCFEM4、PeCFEM5)含有5个 $\alpha$ -螺旋。

## 2 CFEM的起源和进化

CFEM蛋白仅存在于真菌中,目前尚未在植物、



A: Csa2的整体的三维结构; B: Csa2局部三维结构; C: Csa2中能够结合血红素的Asp80残基。A: The overall three-dimensional structure of Csa2; B: The local three-dimensional structure of Csa2; C: The Asp80 residue in Csa2 is identified as being capable of binding heme.

图3 *Candida albicans* 中Csa2的三级结构<sup>[27]</sup>

Fig. 3 The structure of Csa2 in *Candida albicans*



C4y7sC:白色念珠菌的Csa2,图中展现了置信度和覆盖度,置信度越高,说明结构越相似。C4y7sC is Csa2 from *Candida albicans*. The figure displays both confidence and coverage, where higher confidence indicates greater structural similarity.

图4 *P. expansum*中CFEM蛋白的三维结构

Fig. 4 Three-dimensional structure of the CFEM proteins in *P. expansum*

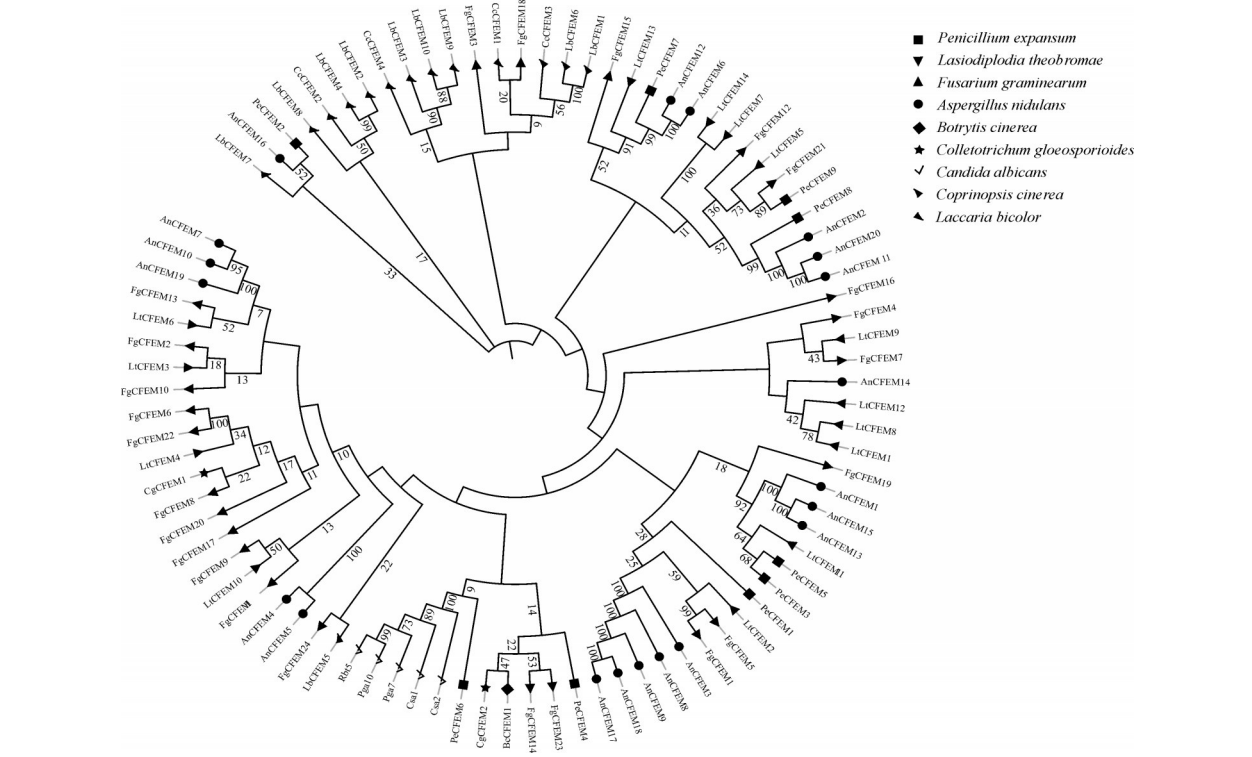
动物和原核生物中发现。为了研究CFEM蛋白的起源,张真娜<sup>[28]</sup>在100种真菌的基因组中查找含有CFEM结构域的蛋白,结果发现共存在359个CFEM蛋白,分布在64种真菌中,大多数属于子囊菌门和担子菌门。为了进一步解析CFEM结构域的分布模式和起源,笔者所在团队选取子囊菌门(*P. expansum*、*L. theobromae*、*Aspergillus nidulans*、*F. graminearum*、*C. gloeosporioides*、*C. albicans*)和担子菌门(*Coprinopsis cinerea*、*Laccaria bicolor*)的CFEM蛋白,使用MEGA10序列比对并构建系统发育树,结果发现扩展青霉中9个CFEM蛋白在系统发育树中也是呈分散状态且不在同一门类中聚集出现(图5)。而张真娜<sup>[28]</sup>和James等<sup>[29]</sup>选取担子菌门、子囊菌亚门和酵母菌亚门中的CFEM蛋白结构域构建系统发

育关系,发现担子菌门和子囊菌门物种所含有的CFEM结构域在整个系统发育树中呈交叉分布,不在同一分类门中独立成簇出现,与笔者所在团队得出的结论一致,说明CFEM蛋白在真菌中分布广泛而且没有独立的起源,CFEM结构域的单一起源可追溯到子囊菌亚门和担子菌门中。此外,该团队还发现病原真菌中CFEM蛋白基因数量多于非病原真菌,从进化机制方面分析来看CFEM蛋白进化可能存在多种机制:结构域重复和基因重复的结构扩增、结构域划移和基因转换等。由于非致病性丝状真菌研究较少,所以张真娜<sup>[28]</sup>把酵母亚门(同属于子囊菌门)所获得的CFEM结构域的数目标记到其对应物种上进行分析,结果表明,在非致病性酵母中,只有1个名为CCW14的CFEM蛋白参与细胞壁内层的形



成。而在致病性真菌中,除了存在与CCW14同源的CFEM蛋白外,具有不同功能的CFEM蛋白还有很多种。这表明CFEM结构域最初的功能是作为生物

体的结构组成部分,随着进化的推进,其功能逐渐分化,特别是与致病性相关的功能<sup>[30]</sup>。



Pe:扩展青霉 *Penicillium expansum*; Lt:可可毛色二孢菌 *Lasiodiplodia theobromae*; Fg:禾谷镰刀菌 *Fusarium graminearum*; An:构巢曲霉 *Aspergillus nidulans*; Bc:灰葡萄孢 *Botrytis cinerea*; Cg:灰盖拟鬼伞 *Coprinopsis cinerea*; Lb:双色蜡蘑 *Laccaria bicolor*; Rbt5、Pga10、Pga7、Csa1 和 Csa2 是白色念珠菌 (*Candida albicans*) 中的 CFEM 蛋白 Rbt5, Pga10, Pga7, Csa1, and Csa2 are CFEM proteins from *Candida albicans*.

图 5 不同物种的 CFEM 系统发育树

Fig. 5 The phylogenetic tree of CFEM systems across different species

### 3 CFEM 蛋白的表达模式及定位

#### 3.1 CFEM 蛋白的表达

CFEM 蛋白表达模式在不同真菌中可能有所差异,与其分类无相关性。CFEM\_DR1~CFEM\_DR6 在尖镰孢菌 (*Fusarium oxysporum*) 不同侵染时期的表达量存在差异,当 Foc1 (*F. oxysporum* f. sp. *cubense*1) 侵染甘蓝时,可以检测到 CFEM\_DR2、CFEM\_DR4、CFEM\_DR5、CFEM\_DR6 基因的转录,但检测不到 CFEM\_DR1 和 CFEM\_DR3 这 2 个基因的转录,可能是因为此时这 2 个基因还未被激活,导致表达量较低<sup>[31]</sup>。总体而言,这 4 个 CFEM\_DR 基因在侵染后的第 3 天表达显著增加<sup>[31]</sup>。在灰葡萄孢 (*Botrytis cinerea*) 中,BcCFEM1 在豆叶感染的早期显著上调,其中在 60 h 时表达水平到达最大值随后逐渐降低,但表达水平远高于在

培养基中的表达水平,CFEM-Bcin07g03260 在 16 h 表达量达到最高,是 0 h 时的 3 倍多,随后表达量逐渐降低,48 h 表达量是 0 h 时的 2 倍<sup>[32-33]</sup>。不同温度下可可毛色二孢菌 (*L. theobromae*) CFEM 蛋白的表达各有差异,LtCFEM1、LtCFEM2、LtCFEM4、LtCFEM5 和 LtCFEM7 在 30 °C 时表达水平比较高;与 25 °C 相比,在 30 °C 或 35 °C 时,LtCFEM6 和 LtCFEM8 的表达水平上调,LtCFEM3 则与之相反<sup>[34]</sup>。低铁条件下,假丝酵母中 CFEM 蛋白 CFEM2、CFEM3、CFEM6 和白色念珠菌中 CFEM 蛋白 Csa1、Pga7、Pga10 和 Rbt5 均被诱导高表达;此外白色念珠菌在 pH 为中性时更有利于 CFEM 蛋白基因 *Rbt5* 的表达。依赖于在杨生盘二孢菌 (*M. brunnea*) 侵染杨树初期 (0~6 h) MbCFEM1、MbCFEM6、MbCFEM8 和 MbCFEM9 逐渐升高,在 4 h 表达量达到最高<sup>[35]</sup>。禾谷镰刀菌 (*F. graminearum*) 中 11 个 CFEM 蛋白,

绝大多数在侵染后的18~48 h时表达量达到最高值,随后表达量逐渐下降,但仍然高于初始阶段<sup>[36]</sup>。在绿僵菌(*M. anisopliae*)中, MaCFEM81、MaCFEM85、MaCFEM88和MaCFEM89在分生孢子形成阶段(60~96 h)的表达水平显著高于初始分生孢子(0 h)、细胞内激活(0~12 h)和孢子萌发及菌丝生长(12~60 h)阶段<sup>[37]</sup>。小麦条锈菌(*P. striiformis* f. sp. *tritici*)中的PstCFEM1在侵染小麦叶片48 h时表达水平达到最高,远高于0 h的水平<sup>[38]</sup>,茄链格孢菌(*A. solani*)中的AsCFEM6和AsCFEM12均在侵染马铃薯8 h表达水平达到最高<sup>[25]</sup>。有学者在分析*P. expansum*侵染苹果转录数据时发现PeCFEM1、PeCFEM6、PeCFEM8在侵染初期表达上调,而PeCFEM2、PeCFEM3、PeCFEM5表达有所下调<sup>[39-40]</sup>。以上研究结果表明,各种病原真菌CFEM蛋白在不同时期和生长条件的表达模式不同可能揭示其行使着多样化的生物学功能,此外大多数CFEM蛋白在病原真菌侵染宿主时被诱导表达,说明其在侵染致病过程中发挥着重要的作用,但具体分子机制还需深入探究。

### 3.2 CFEM蛋白在寄主细胞中的定位

蛋白质的作用位置与其功能密切相关<sup>[41]</sup>,因此,研究CFEM效应子的亚细胞定位在感染植物宿主中起着重要作用。Qian等<sup>[42]</sup>在杨生褐盘菌(*M. brunnea*)中鉴定出了11个MbCFEM蛋白,预测并证实其中4个MbCFEM蛋白(MbCFEM1、MbCFEM6、MbCFEM8和MbCFEM9)具有信号肽分泌活性。当*M. brunnea*侵染杨树时,MbCFEM1、MbCFEM6、MbCFEM8和MbCFEM9的亚细胞定位结果显示它们分别定位在杨树叶片细胞膜、细胞核、叶绿体和细胞质体中。Bai等<sup>[38]</sup>在小麦条锈菌中,利用酵母信号肽捕获系统发现PstCFEM1的信号肽具有分泌活性。Cai等<sup>[20]</sup>在绿僵菌(*M. anisopliae*)中鉴定出了13个CFEM蛋白,经生物信息学分析选取6个含信号肽且无跨膜结构的CFEM蛋白进行亚细胞定位分析,结果表明:MaCFEM81、MaCFEM85、MaCFEM87、MaCFEM89和MaCFEM90均位于细胞膜上, MaCFEM88则位于质膜和细胞核。禾谷炭疽菌(*C. graminicola*)中大部分的CFEM效应子蛋白在去除信号肽(no signal peptide, NS)和全长(full-length, FL)的情况下在细胞中的定位相似。其中,位于细胞膜上的有CgCFEM1、CgCFEM4、CgCFEM7、CgCFEM9、CgCFEM14、CgCFEM15和CgCFEM20,位

于细胞壁上的为CgCFEM1(FL和NS)、CgCFEM4(NS)和CgCFEM9(FL)。此外,定位在细胞核内的为CgCFEM6和CgCFEM8<sup>[16]</sup>。然而,并非所有的CFEM效应蛋白的全长序列与无信号肽序列定位都相同,例如CgCFEM15和CgCFEM20在去掉信号肽后,其定位会从细胞膜表达变成在整个细胞(包括细胞膜、细胞核和胞质)中表达<sup>[43-44]</sup>。樟树溃疡病病菌(*Neofusicoccum parvum*)中,CFEM蛋白MgCRP1是一种含有CFEM结构域的膜蛋白,大丽轮枝菌中的2个CFEM蛋白VdSCP76和VdSCP77均分布在宿主质膜外围<sup>[23]</sup>。通过生物信息学预测分析,*P. expansum*中9个CFEM蛋白均含有信号肽,除PeCFEM6亚细胞定位在质膜外,其余8个CFEM均定位在细胞外(表1)。

## 4 CFEM蛋白的功能和作用机制

### 4.1 参与真菌细胞壁的形成

真菌细胞壁由多种不同分子组成,包括蛋白质、多糖和其他生物分子。CFEM蛋白通常存在于真菌细胞外膜,可能通过参与细胞壁组装和维持影响真菌细胞的形态和结构。例如,Pérez等<sup>[45]</sup>研究发现敲除编码含有CFEM结构域蛋白基因*PGA10*、*RBT5*和*CSA*后,突变菌株细胞膜形成方面存在缺陷。Vaknin等<sup>[15]</sup>在烟曲霉(*A. fumigatus*)中构建了3个CFEM蛋白的双基因和三基因缺失突变体,发现对减弱纤维素/ $\beta$ -葡聚糖微纤维的化合物刚果红(Congo red, CR)和钙荧光白(calcofluor white, CFW)的敏感性呈加性增加,表明在烟曲霉中的CFEM蛋白参与稳定细胞壁。在稻瘟病菌中,*WISH*基因编码1种同时含有CFEM和G蛋白偶联受体(GPCR)的蛋白, Sabnam等<sup>[46]</sup>敲除*WISH*基因后,发现菌体细胞壁中葡聚糖、甘露聚糖和脱氧核糖核酸的含量都显著降低,表明*WISH*基因参与维护细胞壁的完整性。经不同拮抗菌处理后,稻瘟病菌CFEM蛋白基因*MGG\_07553.6*的表达水平受到显著的影响。此外,*MGG\_07553.6*缺失突变菌株的存活率显著低于野生型菌株,更容易被细菌杀死。说明*MGG\_07553.6*对维持真菌细胞完整性和稳定性有重要作用<sup>[47-48]</sup>。

### 4.2 维持真菌体内的铁平衡

铁是植物、动物和微生物生长发育所必需的<sup>[49-52]</sup>。当病原微生物侵染植物后,它们二者均需铁来维持各自的各种生命活动,如增殖和生长发育等。目前铁吸收系统在多个真菌中被发现,如 $\text{Fe}^{3+}$

的吸收,还原、铁同化、吸收亚铁血红素以及吸收 $\text{Fe}^{2+}$ 均依赖铁载体<sup>[44,53]</sup>。因此,铁离子介导病原微生物与植物之间的互作。

研究表明CFEM蛋白对维持病原真菌细胞内的铁含量发挥着重要的作用,因为铁离子会影响真菌生长发育以及病原真菌与宿主的互作。白色念珠菌(*C. albicans*)中的CFEM蛋白Rbt5/Rbt51通过O-甘露糖基化GPI锚定在细胞膜上的血红素结合蛋白,对血红素和血红蛋白铁的利用起着重要作用。缺铁条件下Rbt5被强烈激活表达并主导血红素和血红蛋白铁的利用;富铁条件下Rbt51在酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中的高表达促进血红蛋白铁的利用;当同时敲除*Rbt5*基因和*Rbt51*基因时,*Wap1*基因也参与血红素结合。研究结果表明,Rbt5/Rbt51可能通过促进血红素进入细胞或与血红素转运体协同作用来维持细胞内的铁平衡<sup>[13]</sup>。黏附素/铁蛋白受体Als3作为铁蛋白受体能够把铁蛋白从宿主血液运送到细胞表面,研究还发现CFEM蛋白Csa1和Pga10与Als3协同作用从宿主血液中捕获铁蛋白并转运到细胞表面,提高对铁蛋白和血红蛋白的利用能力。CFEM蛋白质能从铁蛋白中释放出铁或血红素,并将其传递给细胞内的受体,维持铁平衡<sup>[54]</sup>。CFEM蛋白Csa2通过特定Asp残基形成配位键与 $\text{Fe}^{3+}$ 血红素结合将其转运到细胞内作为铁源,该过程需要铁还原酶相关蛋白Frp1和Frp2将CFEM蛋白配位键结合的 $\text{Fe}^{3+}$ 血红素还原为 $\text{Fe}^{2+}$ 血红素而达到将CFEM蛋白从宿主蛋白中捕获 $\text{Fe}^{3+}$ 血红素,最后经过细胞壁和细胞膜进入细胞内<sup>[55]</sup>。病原真菌从细胞外液或细胞壁提取血红素,通过CFEM蛋白结合的方式,从细胞外液穿过细胞壁到达细胞膜(图6)。在光滑假丝酵母(*Candida glabrata*)中,CFEM蛋白CgCcw14和CgMam3可能通过调节铁元素并抑制宿主免疫,从而成功在宿主植物中定殖和繁殖<sup>[55]</sup>,表明它们对细胞内铁的含量、细胞黏附和细胞毒力致病至关重要。大丽轮枝菌(*V. dahliae*)中,CFEM家族成员VdSCP76和VdSCP77有较广泛的细胞死亡抑制作用,通过特定铁结合位点抑制宿主免疫使其顺利在宿主体内定殖和繁殖,表明这些CFEM蛋白在*V. dahliae*侵染棉花致枯萎病中发挥着重要的作用<sup>[56]</sup>。巴氏蛋白僵菌(*B. bassiana*)中,敲除*BbCFEM7*基因和*BbCFEM8*基因后,缺失突变菌株的毒力显著降低,在外源补充铁元素后,菌株的毒力部分恢复<sup>[24]</sup>。茄链格孢菌(*A. solani*)中的

*AsCFEM6*和*AsCFEM12*在铁螯合剂(BPS)存在时表达水平显著上调,且培养基中存在BPS时,*AsCFEM6*或*AsCFEM12*基因的缺失突变菌株的生长受到严重影响,表明*AsCFEM6*和*AsCFEM12*也和铁的运输相关<sup>[25]</sup>。总之,不同真菌中CFEM蛋白在维持铁平衡、铁元素的利用和免疫抑制宿主中扮演着重要角色,它们通过不同机制调控铁的吸收、释放和转运从而促进在宿主中生存和繁殖。

#### 4.3 调控真菌的毒力及致病性

1)调控生长发育从而影响侵染过程。病原真菌孢子附着在植物表面经萌发后形成附着胞或侵染钉等结构或者通过自然孔口或机械损伤处成功侵入。研究表明病原真菌侵染宿主时会分泌一些CFEM效应子,它们严重影响菌丝形态和色素积累、菌体的生长速率和附着胞的形成,说明它们在侵染致病中行使重要的作用(图6)<sup>[57-58]</sup>。例如在白色念珠菌(*C. albicans*)中,*Rbt5*、*Pga10*或*Csa1*影响细胞疏水性和菌丝表面形成<sup>[49]</sup>。灰葡萄孢(*B. cinerea*)中,*BcCFEM1*基因缺失后减少了产孢量<sup>[32]</sup>,敲除*CFEM-Bcin07g03260*后降低了孢子萌发率,缩短了芽管长度<sup>[33]</sup>。在希金斯炭疽菌(*Colletotrichum higginsianum* Sac.)中,分别敲除*ChEP011*和*ChEP113*基因后发现*ChEP011*和*ChEP113*基因的缺失突变菌的气生菌丝更旺盛、菌丝表面黑色素减少和菌丝尖端笔直分叉少且不影响菌丝的机械穿透力;产孢量和菌丝体干质量增加,但生长速率变慢;其中缺失*ChEP011*基因的突变菌的大部分孢子异常萌发,会产生2支芽管和2个黑化附着胞,但仍有小部分孢子可以正常萌发产生黑化附着胞<sup>[50]</sup>。茄链格孢菌(*A. solani*)中,*AsCFEM6*和*AsCFEM12*基因缺失后,在含有代森锰锌(mancozeb)、百菌清(chlorothalonil)和丙代森锌(propineb)的培养基上出现的菌丝没有黑色素的积累,表明这2个基因和黑色素的合成有关<sup>[25]</sup>。在稻病瘟菌(*M. oryzae*)中,CFEM蛋白AC11与腺苷酸环化酶(MAC1)相互作用参与环磷酸腺苷信号通路(cyclic adenosine monophosphate pathway, cAMP-Pathway)延缓或减少附着胞的形成<sup>[58]</sup>。

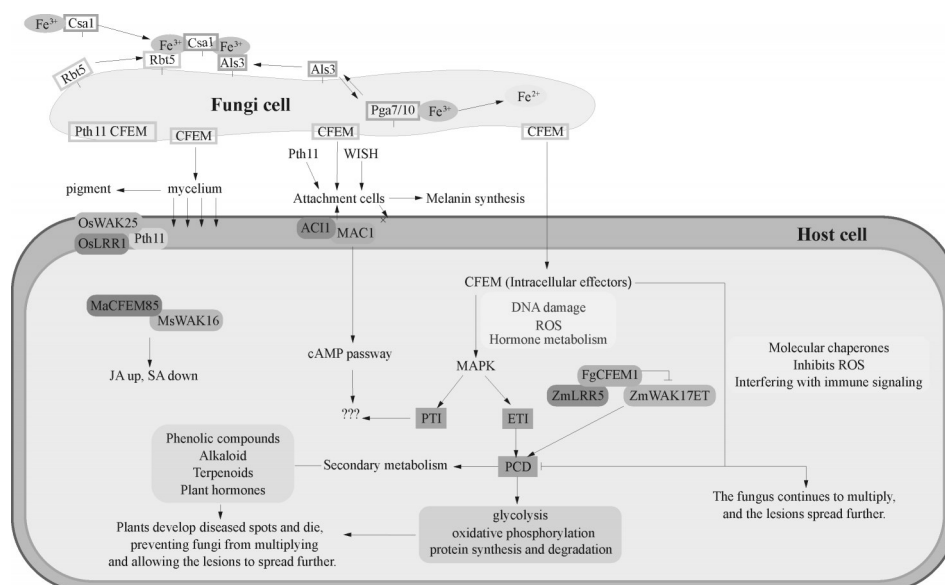
2)通过信号转导干扰寄主免疫反应。植物细胞膜或膜外的CFEM蛋白,作为细胞表面受体响应胞外信号,与植物细胞壁或细胞外基质的成分结合,干扰寄主的免疫反应(图6)。例如在稻瘟病菌(*M. oryzae*)中,pth11-GPCRs是cAMP依赖性通路的上游受体,通过G蛋白将信号传递到细胞内的信号通路,影



响真菌发育和致病。而MGG\_05026<sup>[32]</sup>作为附着胞及芽管胞内信号分子,通过与寄主细胞壁或胞外基质结合,促进稻瘟病菌的侵染。Kou等<sup>[59]</sup>发现水稻体内防御相关的2个蛋白,OsLRR1(富含亮氨酸重复序列的分泌蛋白)和OsWAK25(具有细胞外EGF样结构域的细胞壁相关激酶),与Pth11型CFEM蛋白相互作用,使水稻成功抵御真菌的侵染。Sabnam等<sup>[46]</sup>发现敲除*WISH*基因会明显抑制附着胞发育,使其无法穿透和识别寄主表面,丧失致病性。

真菌效应子通常会引起寄主体的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)。触发PCD过程通常与DNA损伤、氧化应激(ROS)、激素代谢变化和病原真菌侵染有关。植物经历PCD过程后往往会生成一些次级代谢产物,比如植物激素、酚类化合物、萜类化合物、生物碱等<sup>[60]</sup>(图6)。研究表明有些CFEM蛋白可以直接触发寄主的PCD过程导致叶片黄化坏死,比如小麦条锈菌(*P. striiformis* f. sp. *tritici*)中的Pst322、可可毛色二孢菌(*L. theobromae*)中的LtCFEM1和LtCFEM4,茄链格孢菌(*A. solani*)的AsCFEM6和AsCFEM12均能诱导烟草叶片和马铃薯叶片的PCD过程<sup>[25]</sup>。当AsCFEM6的69位和71位的氨基酸突变后,触发的PCD未发生,AsCFEM12的27、31、35位点突变后也得出相似的结论<sup>[25]</sup>。这些CFEM蛋白通常会与寄主内的其他分子相互作用

用,引起寄主体内的免疫反应(通过 MAPK 信号激活 PTI 或 ETI,而后者通常伴有 PCD),阻止病原真菌进一步扩散<sup>[61]</sup>,例如可可毛色二孢菌(*L. theobromae*)中的 LiCRE1 能够竞争性与葡萄糖信号通路关键蛋白 VVRHIP1 互作,破坏 VvRHI1 与糖受体蛋白 VvRGS1 互作,干扰糖信号途径的正常转导,抑制寄主免疫反应<sup>[62]</sup>。还有一些 CFEM 蛋白可以抑制 PCD(抑制由 BAX 或其他真菌效应子引发的寄主细胞程序性死亡),往往通过靶向分子伴侣,抑制 ROS 积累,干扰免疫信号途径等过程实现,尽管寄主的 PCD 可以保护其不进一步受到真菌的侵染,但病原真菌往往能够进化出抑制或者避开 PCD 的能力,例如在可可毛色二孢菌(*L. theobromae*)中, LiCFEM5 可以抑制由 BAX 触发的 PCD 过程,另外小麦条锈菌(*P. striiformis* f. sp. *tritici*)中的 PstCFEM1 可以通过抑制活性氧的积累抑制由 Pst322 引发的 PCD 过程<sup>[38]</sup>,禾谷炭疽菌(*C. graminicola*)中的 CgCFEM6、CgCFEM7、CgCFEM8、CgCFEM9、CgCFEM13、CgCFEM15 和 CgCFEM16 有无信号肽序列都能抑制 BAX 导致的 PCD 过程,果生炭疽菌(*C. fructicola*)中的 CfEC12 也是同样的现象<sup>[63]</sup>,杨生盘二孢菌(*M. brunnea*)中的 MbCFEM1、MbCFEM6 和 MbCFEM9 都可抑制由 BAX 或 INF1 诱发的 PCD 过程,但 MbCFEM8 只能抑制由 BAX 诱发的 PCD 过程<sup>[42]</sup>。然而



Fungi cell:病原真菌体内CFEM螯合铁离子所进行的一系列分子机制 Molecular mechanisms by which CFEM proteins within pathogenic fungi chelate iron ions; Host cell:CFEM作为信号分子或进入寄主细胞内引起寄主细胞免疫反应的一系列机制 Series of mechanisms by which CFEM proteins act as signaling molecules or enter host cells, triggering immune responses.

图6 病原真菌CFEM的功能及分子机制<sup>[13,18,32,56,59]</sup>

**Fig. 6** Schematic of the function and mechanism of CFEM in pathogenic fungi



一些CFEM效应子会触发诱导寄主的PCD过程,往往通过诱发活性氧(ROS),影响细胞壁完整性,激活抗性基因等方式加速PCD过程,例如小麦赤锈菌(*Puccinia triticina*)中CFEM的效应子PTTG\_08198促进由BAX引发的烟草细胞死亡和诱发活性氧(ROS),PTTG\_08198通过增强寄主中的氧化应激和细胞死亡而作为一个致病因子<sup>[56]</sup>。樟树溃疡病菌(*N. parvum*)中,MgCRP1在*N. parvum*侵染北美枫香(*L. styraciflua*)时高度表达,敲除MgCRP1基因后,缺失突变菌在*L. styraciflua*叶片上引起的病害程度显著低于野生型菌株,回补后又恢复了原始的致病性,表明MgCRP1在*N. parvum*侵染*L. styraciflua*时是必需的,而且在植物-病原菌互作过程中具有重要作用<sup>[64]</sup>。番茄枯萎病菌中CFEM蛋白FvCRP1可以抑制番茄细胞壁的加厚,并与番茄细胞壁相关蛋白相互作用,促进番茄枯萎病菌的侵染<sup>[25]</sup>。CgDN3是胶孢刺盘孢菌(*Colletotrichum gloeosporioides*)中的一种CFEM蛋白,可以诱导荔枝叶片产生氧化应激,并与荔枝叶片中的多种蛋白相互作用介导调控对荔枝炭疽病菌的防御反应<sup>[16]</sup>。禾谷镰刀菌(*F. graminearum*)中CFEM蛋白FgCFEM1在侵染玉米秸秆致病中行使重要功能,它驻留在寄主细胞-病原真菌外微界面处,与寄主玉米中的分泌型蛋白ZmWAK17ET和ZmLRR5相互作用导致宿主抗性减弱,还抑制由ZmWAK17ET诱导的PCD过程<sup>[18]</sup>(图6)。绿僵菌(*M. anisopliae*)中的MaCFEM85和MsWAK16具有相互作用,且二者互作时可以在烟草中增强对灰霉病菌的抵抗力,且会增加茉莉酸(JA)的合成,并减少水杨酸(SA)的合成<sup>[20]</sup>。果蝇可以使化学感受蛋白CheA75a感知到真菌孢子表面的CFEM蛋白Mcdc9,从而会触发果蝇的免疫反应,清除体表的真菌孢子,对抗病原真菌的感染<sup>[65]</sup>。

## 5 展 望

CFEM蛋白在不同真菌的分布、表达和功能有较大差异,说明其生物学功能的进化与差异较大。CFEM蛋白有高度保守的氨基酸序列,且在大多数真菌中结构域长度相近,但致病性真菌中CFEM蛋白数量通常多于非致病性真菌,而不同真菌CFEM蛋白数量及功能多样化是否存在进化关系尚不清楚。CFEM蛋白广泛分布在各种真菌中,但有关其生理功能的研究仅在极少数病原真菌(稻瘟病菌、白色念珠菌、禾谷炭疽菌和镰刀菌等)中有报道,因此

还需要进一步扩展和加大CFEM蛋白在其他真菌中的研究。此外,CFEM蛋白除了与细胞壁的形成相关,还参与维持细胞体内铁平衡、真菌生长发育和致病等重要生命活动。CFEM蛋白作为效应分子与宿主互作促进成功定殖和感染,不同致病真菌中CFEM蛋白的毒性功能及参与侵染致病的分子机制有所差异。目前有关CFEM蛋白在侵染致病中与寄主互作的作用靶标及分子作用机理研究甚少,仍存在较大空白,其分子机制还需进一步解析。解析CFEM的生物学功能,研究其与寄主互作的分子机理,对解析其蛋白功能具有重要意义。本文将有助于深入理解植物-病原菌互作的分子机理,并为农作物病害的防控提供新的思路。

## 参考文献 References

- [1] DODDS P N, RATHJEN J P. Plant immunity: towards an integrated view of plant-pathogen interactions [J]. *Nature reviews genetics*, 2010, 11(8): 539-548.
- [2] NGEA G L N, QIAN X, YANG Q Y, et al. Securing fruit production: opportunities from the elucidation of the molecular mechanisms of postharvest fungal infections [J]. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 2021, 20(3): 2508-2533.
- [3] HACQUARD S, KRACHER B, MAEKAWA T, et al. Mosaic genome structure of the barley powdery mildew pathogen and conservation of transcriptional programs in divergent hosts [J]. *PNAS*, 2013, 110(24): 2219-2228.
- [4] NOWARA D, GAY A, LACOMME C, et al. HIGS: host-induced gene silencing in the obligate biotrophic fungal pathogen *Blumeria graminis* [J]. *The plant cell*, 2010, 22(9): 3130-3141.
- [5] DOEHLEMAN G, HEMETSBERGER C. Apoplastic immunity and its suppression by filamentous plant pathogens [J]. *The new phytologist*, 2013, 198(4): 1001-1016.
- [6] JONES J D, DANGL J L. The plant immune system [J]. *Nature*, 2006, 444(7117): 323-329.
- [7] CHEN L H, KRAČUN S K, NISSEN K S, et al. A diverse member of the fungal Avr4 effector family interacts with de-esterified pectin in plant cell walls to disrupt their integrity [J/OL]. *Science advances*, 2021, 7(19): eabe0809 [2024-05-29]. <https://10.1126/sciadv.abe0809>.
- [8] DUHAN D, GAJBHIYE S, JASWAL R, et al. Functional characterization of the Nep1-like protein effectors of the necrotrophic pathogen *Alternaria brassicae* [J/OL]. *Frontiers in microbiology*, 2021, 12: 738617 [2024-05-29]. <https://10.3389/fmicb.2021.738617>.
- [9] ADIE B, CHICO J M, RUBIO-SOMOZA I, et al. Modulation of plant defenses by ethylene [J]. *Journal of plant growth regulation*, 2007, 26(2): 160-177.

- [10] MANNING V A, CHU A L, SCOFIELD S R, et al. Intracellular expression of a host-selective toxin, ToxA, in diverse plants phenocopies silencing of a ToxA-interacting protein, ToxABP1[J]. The new phytologist, 2010, 187(4): 1034-1047.
- [11] KULKARNI R D, KELKAR H S, DEAN R A. An eight-cysteine-containing CFEM domain unique to a group of fungal membrane proteins[J]. Trends in biochemical sciences, 2003, 28(3): 118-121.
- [12] LONES G W, PEACOCK C L. Studies of the growth and metabolism of *Coccidioides immitis*[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 1960, 89(1): 102-108.
- [13] WEISSMAN Z, KORNITZER D. A family of *Candida* cell surface haem-binding proteins involved in haemin and haemoglobin-iron utilization [J]. Molecular microbiology, 2004, 53(4): 1209-1220.
- [14] RAMANUJAM R, CALVERT M E, SELVARAJ P, et al. The late endosomal HOPS complex anchors active G-protein signaling essential for pathogenesis in *magnaporthe oryzae* [J/OL]. PLoS pathogens, 2013, 9(8): e1003527 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003527>.
- [15] VAKNIN Y, SHADKCHAN Y, LEVDANSKY E, et al. The three *Aspergillus fumigatus* CFEM-domain GPI-anchored proteins (CfmA-C) affect cell-wall stability but do not play a role in fungal virulence[J]. Fungal genetics and biology, 2014, 63: 55-64.
- [16] CUEVAS-FERNANDEZ F B, BARONCELLI R, BECERRA-ZAMBRANO S D, et al. A small species-specific effector from *Colletotrichum graminicola* that targets the host nucleus and aids in virulence at the early stages of infection[J]. Phytopathology, 2021, 111(10): 6-16.
- [17] KUO C Y, TAY R J, LIN H C, et al. The nematode-trapping fungus *Arthrobotrys oligospora* detects prey pheromones via G protein-coupled receptors[J]. Nature microbiology, 2024, 9(7): 1738-1751.
- [18] ZUO N, BAI W Z, WEI W Q, et al. Fungal CFEM effectors negatively regulate a maize wall-associated kinase by interacting with its alternatively spliced variant to dampen resistance [J/OL]. Cell reports, 2022, 41(13): 111877 [2024-05-29]. <https://10.1016/j.celrep.2022.111877>.
- [19] VLEESHOEWERS V G A A, RAFFAELE S, VOSSEN J H, et al. Understanding and exploiting late blight resistance in the age of effectors [J]. Annual review of phytopathology, 2011, 49: 507-531.
- [20] CAI N, NONG X Q, LIU R, et al. The conserved cysteine-rich secretory protein MaCFEM85 interacts with MsWAK16 to activate plant defenses [J/OL]. International journal of molecular sciences, 2023, 24(4): 4037 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.3390/ijms24044037>.
- [21] SHANG S P, LIU G L, ZHANG S, et al. A fungal CFEM-containing effector targets NPR1 regulator NIMIN2 to suppress plant immunity[J]. Plant biotechnology journal, 2024, 22(1): 82-97.
- [22] GIRALDO M C, DAGDAS Y F, GUPTA Y K, et al. Two distinct secretion systems facilitate tissue invasion by the rice blast fungus *Magnaporthe oryzae* [J/OL]. Nature communications, 2013, 4: 1996 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.1038/ncomms2996>.
- [23] 王丹. 大丽轮枝菌 CFEM 类小分子富含半胱氨酸蛋白家族基因功能研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2020. WANG D. Study on the gene function of cysteine-rich protein family of CFEM small molecules in *verticillium dahliae* [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2020 (in Chinese with English abstract).
- [24] PENG Y J, HOU J, ZHANG H, et al. Systematic contributions of CFEM domain-containing proteins to iron acquisition are essential for interspecies interaction of the filamentous pathogenic fungus *Beauveria bassiana* [J]. Environmental microbiology, 2022, 24(8): 3693-3704.
- [25] QIU C D, HALTERMAN D, ZHANG H J, et al. Multifunctionality of AsCFEM6 and AsCFEM12 effectors from the potato early blight pathogen *Alternaria solani* [J/OL]. International journal of biological macromolecules, 2024, 257: 128575 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128575>.
- [26] DEZWAAN T M, CARROLL A M, VALENT B, et al. *Magnaporthe grisea* pth11p is a novel plasma membrane protein that mediates appressorium differentiation in response to inductive substrate cues [J]. The plant cell, 1999, 11(10): 2013-2030.
- [27] NASSER L, WEISSMAN Z, PINSKY M, et al. Structural basis of haem-iron acquisition by fungal pathogens [J/OL]. Nature microbiology, 2016, 1(11): 16156 [2024-05-29]. <https://10.1038/nmicrobiol.2016.156>.
- [28] 张真娜. CFEM 结构域在真菌中的进化研究[D]. 昆明: 云南大学, 2012. ZHANG Z N. Evolution of CFEM domain in fungi [D]. Kunming: Yunnan University, 2012 (in Chinese with English abstract).
- [29] JAMES T Y, KAUFF F, SCHOCH C L, et al. Reconstructing the early evolution of fungi using a six-gene phylogeny[J]. Nature, 2006, 443(7113): 818-822.
- [30] INOKUMA K, KITADA Y, BAMBA T, et al. Improving the functionality of surface-engineered yeast cells by altering the cell wall morphology of the host strain[J]. Applied microbiology and biotechnology, 2021, 105(14/15): 5895-5904.
- [31] LING J, ZENG F, CAO Y X, et al. Identification of a class of CFEM proteins containing a new conserved motif in *Fusarium oxysporum* [J]. Physiological and molecular plant pathology, 2015, 89: 41-48.
- [32] ZHU W J, WEI W, WU Y Y, et al. BcCFEM1, a CFEM domain-containing protein with putative GPI-anchored site, is involved in pathogenicity, conidial production, and stress toler-

- ance in *Botrytis cinerea* [J/OL]. *Frontiers in microbiology*, 2017, 8: 1807 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01807>.
- [33] ARYA G C, SRIVASTAVA D A, PANDARANAYAKA E P J, et al. Characterization of the role of a non-GPCR membrane-bound CFEM protein in the pathogenicity and germination of *Botrytis cinerea* [J/OL]. *Microorganisms*, 2020, 8(7): 1043 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8071043>.
- [34] PENG J B, WU L N, ZHANG W, et al. Systemic identification and functional characterization of common in fungal extracellular membrane proteins in *Lasioidiplodia theobromae* [J/OL]. *Frontiers in plant science*, 2021, 12: 804696 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.804696>.
- [35] ZHANG Z N, WU Q Y, ZHANG G Z, et al. Systematic analyses reveal uniqueness and origin of the CFEM domain in fungi [J/OL]. *Scientific reports*, 2015, 5: 13032 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.1038/srep13032>.
- [36] CHEN L Q, WANG H Y, YANG J H, et al. Bioinformatics and transcriptome analysis of CFEM proteins in *Fusarium graminearum* [J/OL]. *Journal of fungi*, 2021, 7(10): 871 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.3390/jof7100871>.
- [37] DUBOVSKIY I M, BUTT T. Entomopathogenic fungi in biological plant protection: the machinery of multicomponent system interactions [J/OL]. *Journal of fungi*, 2023, 9(8): 825 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.3390/jof9080825>.
- [38] BAI X X, PENG H, GOHER F, et al. A candidate effector protein PstCFEM1 contributes to virulence of stripe rust fungus and impairs wheat immunity [J/OL]. *Stress biology*, 2022, 2(1): 21 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.1007/s44154-022-00042-5>.
- [39] WANG K L, ZHENG X F, ZHANG X Y, et al. Comparative transcriptomic analysis of the interaction between *Penicillium expansum* and apple fruit (*Malus pumila* Mill.) during early stages of infection [J/OL]. *Microorganisms*, 2019, 7(11): 495 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110495>.
- [40] XU M Q, YANG Q Y, SERWAH BOATENG N A, et al. Ultrastructure observation and transcriptome analysis of *Penicillium expansum* invasion in postharvest pears [J/OL]. *Postharvest biology and technology*, 2020, 165: 111198 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.1016/j.postharvbio.2020.111198>.
- [41] KIM S, KIM C Y, PARK S Y, et al. Two nuclear effectors of the rice blast fungus modulate host immunity via transcriptional reprogramming [J/OL]. *Nature communications*, 2020, 11(1): 5845 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19624-w>.
- [42] QIAN Y L, ZHENG X Y, WANG X Y, et al. Systematic identification and functional characterization of the CFEM proteins in poplar fungus *Marssonina brunnea* [J/OL]. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2022, 12: 1045615 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1045615>.
- [43] WANG J X, LONG F, ZHU H, et al. Bioinformatic analysis and functional characterization of CFEM proteins in *Setosphaeria turcica* [J]. *Journal of integrative agriculture*, 2021, 20(9): 2438-2449.
- [44] 付秀霞, 李志宇, 吴羽佳, 等. 植物病原真菌 CFEM 蛋白研究进展 [J]. *福建农业学报*, 2022, 37(12): 1626-1632. FU X X, LI Z Y, WU Y J, et al. Research progress on CFEM proteins in phytopathogenic fungi [J]. *Fujian journal of agricultural sciences*, 2022, 37(12): 1626-1632.
- [45] PÉREZ A, RAMAGE G, BLANES R, et al. Some biological features of *Candida albicans* mutants for genes coding fungal proteins containing the CFEM domain [J]. *FEMS yeast research*, 2011, 11(3): 273-284.
- [46] SABNAM N, ROY BARMAN S. WISH, a novel CFEM GPCR is indispensable for surface sensing, asexual and pathogenic differentiation in rice blast fungus [J]. *Fungal genetics and biology*, 2017, 105: 37-51.
- [47] MATHIONI S M, PATEL N, RIDDICK B, et al. Transcriptomics of the rice blast fungus *Magnaporthe oryzae* in response to the bacterial antagonist *Lysobacter enzymogenes* reveals candidate fungal defense response genes [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76487 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076487>.
- [48] XU M Q, ZHANG X Y, DHANASEKARAN S, et al. Transcriptome analysis of postharvest pear (*Pyrus pyrifolia* Nakai) in response to *Penicillium expansum* infection [J/OL]. *Scientia horticulturae*, 2021, 288: 110361 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2021.110361>.
- [49] MENTLAK T A, KOMBRINK A, SHINYA T, et al. Effector-mediated suppression of chitin-triggered immunity by *magnaporthe oryzae* is necessary for rice blast disease [J]. *The plant cell*, 2012, 24(1): 322-335.
- [50] 皮磊. 希金斯炭疽菌效应分子 ChEP011 和 ChEP113 的功能分析 [D]. 广州: 华南农业大学, 2019. PI L. Functional analysis of effectors ChEP011 and ChEP113 of *Colletotrichum higginsianum* [D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2019 (in Chinese with English abstract).
- [51] XING Y Y, XU N, BHANDARI D D, et al. Bacterial effector targeting of a plant iron sensor facilitates iron acquisition and pathogen colonization [J]. *The plant cell*, 2021, 33(6): 2015-2031.
- [52] ALBAROUKI E, DEISING H B. Infection structure-specific reductive iron assimilation is required for cell wall integrity and full virulence of the maize pathogen *Colletotrichum graminicola* [J]. *Molecular plant-microbe interactions*, 2013, 26(6): 695-708.
- [53] SORGO A G, BRUL S, DE KOSTER C G, et al. Iron restriction-induced adaptations in the wall proteome of *Candida albicans* [J]. *Microbiology*, 2013, 159(8): 1673-1682.
- [54] ROY U, YAISH S, WEISSMAN Z, et al. Ferric reductase-re-



- lated proteins mediate fungal heme acquisition[J/OL]. eLife, 2022, 11: e80604[2024-05-29]. <https://doi.org/10.7554/eLife.80604>.
- [55] SRIVASTAVA V K, SUNEETHA K J, KAUR R. A systematic analysis reveals an essential role for high-affinity iron uptake system, haemolysin and CFEM domain-containing protein in iron homeostasis and virulence in *Candida glabrata* [J]. The biochemical journal, 2014, 463(1): 103-114.
- [56] WANG D, ZHANG D D, SONG J, et al. *Verticillium dahliae* CFEM proteins manipulate host immunity and differentially contribute to virulence[J/OL]. BMC biology, 2022, 20(1): 55 [2024-05-29]. <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01254-x>.
- [57] ELLIS J G, RAFIQI M, GAN P, et al. Recent progress in discovery and functional analysis of effector proteins of fungal and oomycete plant pathogens[J]. Current opinion in plant biology, 2009, 12(4): 399-405.
- [58] DENG J X, DEAN R A. Characterization of adenylate cyclase interacting protein ACII in the rice blast fungus, *Magnaporthe oryzae* [J]. The open mycology journal, 2008, 2(1): 74-81.
- [59] KOU Y J, TAN Y H, RAMANUJAM R, et al. Structure-function analyses of the Pth11 receptor reveal an important role for CFEM motif and redox regulation in rice blast [J]. The new phytologist, 2017, 214(1): 330-342.
- [60] EL HAJJ ASSAF C, ZETINA-SERRANO C, TAHTAH N, et al. Regulation of secondary metabolism in the *Penicillium* genus [J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(24): 9462-9487.
- [61] WANG Y, PRUITT R N, NÜRNBERGER T, et al. Evasion of plant immunity by microbial pathogens [J]. Nature reviews microbiology, 2022, 20(8): 449-464.
- [62] XING Q K, ZHOU X G, CAO Y, et al. The woody plant-degrading pathogen *Lasiodiplodia theobromae* effector LtCre1 targets the grapevine sugar-signaling protein VvRHIP1 to suppress host immunity [J]. Journal of experimental botany, 2023, 74(8): 2768-2785.
- [63] 井忠英. 玉米炭疽病菌 CFEM 效应子的系统鉴定与功能分析 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2015. JING Z Y. Systematic identification and functional analysis of CFEM effector of maize anthracnose [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2015 (in Chinese with English abstract).
- [64] VÁZQUEZ-AVENDAÑO R, RODRÍGUEZ-HAAS J B, VELÁZQUEZ-DELGADO H, et al. Insights of the *Neofusicoccum parvum*-*Liquidambar styraciflua* interaction and identification of new cysteine-rich proteins in both species [J]. Journal of fungi, 2021, 7(12): 1027-1047.
- [65] SHANG J M, TANG G R, YANG J, et al. Sensing of a spore surface protein by a *Drosophila* chemosensory protein induces behavioral defense against fungal parasitic infections [J]. Current biology, 2023, 33(2): 276-286.

## Function and molecular mechanism of the CFEM protein in plant pathogenic fungi

WANG Yanling, GUO Yong, GAO Jie

College of Life Science and Technology, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China

**Abstract** The CFEM (common in fungi extracellular membrane) protein is an extracellular membrane protein that is unique to fungi and often functions as an effector in various fungal species. This article elucidates the structure, origin, evolution, function, and molecular mechanisms of CFEM proteins across different pathogenic fungi. It highlights the critical roles of CFEM proteins in pathogenic fungi, including iron acquisition, maintenance of fungal cell wall integrity, influence on fungal growth and development, facilitation of infection structure formation, and elicitation of host immune responses. Additionally, a bioinformatic analysis of CFEM proteins in *Penicillium expansum* is presented. Future research directions on the roles and molecular mechanisms of CFEM proteins in fungal pathogenicity are also discussed. The aim is to enhance our understanding of the function and molecular mechanisms of CFEM proteins in fungal infection and pathogenesis, providing a theoretical foundation and reference for controlling plant fungal diseases.

**Keywords** common in fungi extracellular membrane protein; pathogenic fungi; pathogen-associated molecular pattern; signal peptide

(责任编辑:边书京)