

УДК 582.28 : 577.354.3

© А. О. Шпаков

ВНУТРИ- И МЕЖВИДОВАЯ ХЕМОКОММУНИКАЦИЯ У ГРИБОВ

SHPAKOV A. O. INTRA- AND INTERSPECIES CHEMOCOMMUNICATION IN FUNGI

В настоящее время достаточно хорошо исследована внутри- и межвидовая коммуникация между бактериями (quorum sensing), в основе которой лежит обмен химическими сигналами, называемыми аутоиндукторами (АИ) (Waters, Bassler, 2005; Reading, Sperandio, 2006; Шпаков, Перцева, 2008; Шпаков, 2009а, 2009б). С помощью этих сигналов бактериальные клетки «измеряют» плотность собственной популяции и популяций других сосуществующих с ними живых организмов, формируют адекватный ответ на меняющиеся условия окружающей среды и наличие в ней доступных питательных веществ. У бактерий имеются хемочувствительные сигнальные системы, которые предназначены для опознавания АИ и родственных им сигнальных молекул и опосредуют их регуляторное влияние на активность внутриклеточных эффекторных систем, определяющих протекание жизненно важных процессов в бактериальной клетке. Активируемые АИ сигнальные каскады предназначены также для контроля синтеза и секреции самих АИ, что обеспечивает процесс их ауторегуляции.

Первые данные о сигнальных молекулах у грибов, функционально сходных с АИ бактерий, были получены еще четверть века назад и обобщены в ряде фундаментальных обзоров (Sprague, Thorne, 1992; Gooday, Adams, 1993). Исследования последних лет, выполненные с применением методов молекулярной биологии и биохимии, значительно расширили круг сигнальных молекул и опознающих их хемосигнальных систем у грибов. Результаты этих исследований свидетельствуют о широкой распространенности внутри- и межвидовой хемокommunikации (quorum sensing) в царстве грибов, что указывает на ее универсальность в живом мире (Lengeler et al., 2000; Феодилова, 2006; Hogan, 2006; Kothe, 2008). Несмотря на то что «классических» АИ у грибов пока выявлено немного, к этому типу сигнальных молекул могут быть причислены феромоны и некоторые факторы вирулентности, как это имеет место у бактерий. Сигнальные молекулы, вовлеченные в Quorum Sensing, объединяют в семейство QS-молекул. Предметом настоящего обзора является систематизация и анализ данных по QS-молекулам грибов, а также по сигнальным системам, которые являются мишенями их регуляторного действия.

Производные терпенов. Несколько лет назад у гриба *Candida albicans* были идентифицированы сесквитерпен *E,E*-фарнезол (3,7,11-триметил-2,6,10-додекатриен-1-ол) и родственная ему фарнезилловая кислота (рис. 1), которые вырабатываются в ответ на повышение плотности культуры клеток гриба (Hornby et al., 2001; Oh et al., 2001; Ramage et al., 2002). Они блокируют образование гиф и предотвращают образование поверхностных пленок, что приводит к снижению патогенности *C. albicans*. Фарнезилловая кислота выполняет функции QS-молекулы только у одного штамма гриба (ATCC 10231), в то время как фарнезол является активным регулятором гифообразования у большинства других штаммов *C. albicans*, а также у родственных ему

грибов *C. tropicalis* и *C. dubliniensis* (Hornby et al., 2001; Jabra-Rizk et al., 2006; Martins et al., 2007). У гриба *C. parapsilosis* фарнезол подавляет образование поверхностных пленок, но не влияет на процесс гифообразования (Rossignol et al., 2007). В основе механизма разрушения поверхностных пленок, образуемых *C. albicans* и родственными им грибами, лежит достижение в них вследствие увеличения плотности клеток таких концентраций фарнезола, в которых он способен регулировать экспрессию генов, ответственных за синтез белков, определяющих структурную организацию поверхностных пленок (Ramage et al., 2002; Cao et al., 2005). Среди таких генов, а их насчитывается более 270, можно выделить ген *CSH1*, который кодирует локализованный в плазматической мембране CSH-гидрофобин.

У гриба *Aspergillus niger* фарнезол блокирует образование конидий, причем его регуляторные эффекты реализуются через посредство ингибирования активности аденилатциклазы (АЦ) и снижения внутриклеточного уровня цАМФ (Lorek et al., 2008). Как полагают, этот сесквитерпен связывается с поверхностным рецептором, который сопряжен с гетеротримерным G-белком, ингибирующим АЦ. Фарнезол вызывает апоптоз у *A. nidulans*, несмотря на то что этот гриб не способен его секретировать (Semighini et al., 2006).

Влияние фарнезола происходит в концентрациях 1—50 мкМ, в то время как фарнезиловая кислота эффективна в более высоких концентрациях (Kim et al., 2002). В то же время концентрации фарнезола в нормально развивающихся культурах клеток грибов рода *Candida* на два-три порядка ниже эффективных его концентраций. И это вполне оправданно, поскольку только при значительном увеличении плотности культуры, когда локальные концентрации фарнезола достигают значений его эффективных концентраций, начинает выявляться ингибирующее влияние фарнезола на развитие гриба. Фарнезол является высоко гидрофобным веществом, поэтому он способен прочно связываться с липидным матриксом мембраны, что ведет к накоплению его на поверхности клеток гриба и ускоряет процесс достижения эффективных концентраций этого сесквитерпена. Синтезированы модифицированные гетероциклами и оксимами аналоги фарнезола, которые имитируют его действие на рост мицелия гриба *C. albicans* (Shchepin et al., 2008). Разработка таких аналогов позволяет создавать на основе QS-молекул синтетические препараты, которые могут контролировать внутри- и межвидовую хемокоммуникацию и вирулентность грибов.

Производные аминокислот. Одними из важнейших QS-молекул у дрожжевых грибов *C. albicans* и *Saccharomyces cerevisiae* являются ароматические спирты — тирозол, 2-фенилэтанол и триптофол, метаболиты аминокислот (рис. 1) (Dickinson et al., 2003; Chen et al., 2004; Alem et al., 2006; Chen, Fink, 2006). Они контролируют половое размножение гриба, регулируют соотношение свободно плавающих клеток гриба и его мицелиальной формы, влияют на рост гиф и образование поверхностных пленок, участвуют в межклеточной коммуникации.

Тирозол, 2-(4-гидроксифенил)этанол, является производным тирозина и впервые, как QS-молекула, был идентифицирован у гриба *C. albicans* (Chen et al., 2004). В отношении *S. cerevisiae* этот ароматический спирт мало активен. Поскольку тирозол яв-

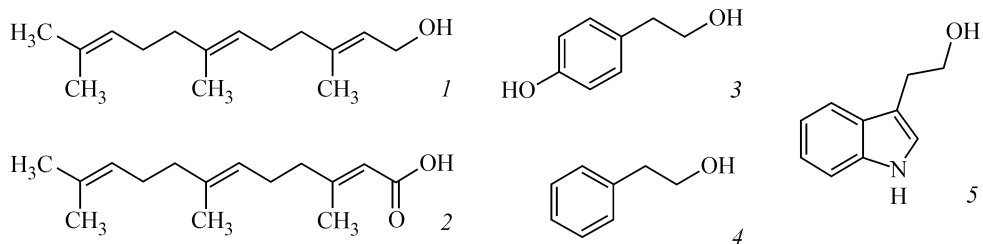


Рис. 1. QS-молекулы грибов.

1 — фарнезол, 2 — фарнезиловая кислота, 3 — тирозол, 5 — 2-фенилэтанол; 4 — триптофол.

ляется антагонистом фарнезола, то их согласованное влияние лежит в основе как позитивного (тирозол), так и негативного (фарнезол и его метаболиты) контроля морфогенеза *S. albicans*. Взаимодействие между сигнальными каскадами, регулируемые фарнезолом и тирозолом, определяет рост гиф на ранних стадиях формирования грибом поверхностных пленок и обеспечивает оптимальную их пространственную организацию, что необходимо для нормальной жизнедеятельности клеток гриба, образующих такие пленки. Тирозол выполняет функцию QS-молекулы как у гриба в мицелиальной форме, так и у свободно плавающих клеток гриба, хотя в первом случае тирозол выделяется в 1.5 раза больших количествах. Предполагается, что тирозол и продуцируемый *S. albicans* простагландин, который близок по структуре простагландинам позвоночных животных и, подобно тирозолу, стимулирует образование гиф, ответственные за те патологические изменения, которые наблюдаются в пораженных кандидамикозом тканях (Novert et al., 2001). Следует отметить, что простагландин, вырабатываемый *S. albicans*, не относится к QS-молекулам, поскольку не вовлечен в межвидовую хемокоммуникацию у грибов (Alem, Douglas, 2005).

Два других ароматических спирта — 2-фенилэтанол и триптофол, производные фенилаланина и триптофана, являются важнейшими QS-молекулами у дрожжевых грибов *S. cerevisiae* и *C. albicans* (Dickinson et al., 2003). Однако, если у *S. cerevisiae* они ускоряют морфогенез, то у *C. albicans*, наоборот, ингибируют его, являясь, таким образом, высоко специфичными QS-молекулами для каждого вида.

У *S. cerevisiae* 2-фенилэтанол и триптофол стимулируют переход дрожжевых клеток в мицелиальную форму, что характеризуется ростом псевдогиф у диплоидных клеток и ускорением роста гаплоидных клеток. В основе этого процесса лежит активация ароматическими спиртами цАМФ-зависимого сигнального каскада, ответственного за стимуляцию экспрессии гена *FLO11*, который кодирует локализованный на поверхности плазматической мембраны белок гидрофобин, обеспечивающий тесную ассоциацию дрожжевых клеток при образовании ими мицелиальной формы (Pan, Neitman, 2002). Предполагается, что ароматические амины связываются с рецепторами серпантинного типа, которые через посредство гетеротримерных G-белков сопряжены с АЦ, катализирующей образование цАМФ.

Продукция 2-фенилэтанола и триптофола дрожжевыми клетками вызывается повышением их плотности, а также недостатком источников азота во внешней среде. Механизм, посредством которого повышение плотности *S. cerevisiae* влияет на синтез и секрецию ароматических аминов, включает стимуляцию фактора транскрипции Ago80p и вызываемое им усиление экспрессии сопряженных с синтезом ароматических спиртов генов *ARO9* и *ARO10* (Lee et al., 2002). Продуцируемые грибом 2-фенилэтанол и триптофол стимулируют экспрессию генов *ARO9* и *ARO10* и усиливают, таким образом, собственный синтез, действуя как классические АИ. В условиях дефицита азота в значительной степени повышается экспрессия генов, кодирующих трансаминазы, декарбоксилазы и дегидрогеназы — ферменты, ответственные за синтез ароматических спиртов. Как полагают специалисты (Chen, Fink, 2006), и в этом случае молекулярные механизмы регуляции продукции 2-фенилэтанола и триптофола включают белки, кодируемые генами *ARO9* и *ARO10*. Добавление солей аммония в высоких концентрациях вызывает повышение содержания азота в инкубационной среде, что блокирует экспрессию генов, кодирующих трансаминазы, декарбоксилазы и дегидрогеназы, и, как следствие, ведет к снижению продукции ароматических спиртов и предотвращает формирование клетками *S. cerevisiae* мицелиальных структур.

Пептидные феромоны. Одним из многочисленных и наиболее хорошо изученных классов QS-молекул у грибов являются пептидные феромоны. Они, как и пептидные АИ бактерий, связываются с поверхностными рецепторами и запускают сигнальные каскады, через которые осуществляется регуляция экспрессии генов, ответственных за вирулентность грибов, образование ими гиф и поверхностных пленок (Bakkeren et al., 2008; Kothe, 2008). Феромоны выполняют функцию QS-молекул как у гетероталлических грибов, у которых половой процесс заключается в объединении ядер двух гаплоидных клеток различного происхождения, так и у гомоталлических

грибов, у которых диплоидная клетка образуется вследствие объединения двух ядер с гаплоидным набором хромосом, возникших из одной и той же клетки (Poggeler, 2000; Paoletti et al., 2005, 2007).

Первые данные об обнаружении пептидных феромонов и их рецепторов у грибов относятся еще к середине 1980-х годов, когда у дрожжей *S. cerevisiae* были выявлены α - и *a*-феромоны и опознающие их рецепторные белки Ste2 и Ste3 (Burkholder, Hartwell, 1985; Hagen et al., 1986). Гаплоидные клетки *S. cerevisiae* по чувствительности к феромонам подразделяют на два типа — *MATa* и *MAT α* , первые из которых, *MATa*-клетки, чувствительны к α -фактору и секретируют во внешнюю среду *a*-фактор, в то время как вторые, *MAT α* -клетки, чувствительны к *a*-фактору и секретируют α -фактор.

α -Фактор *S. cerevisiae* представляет собой положительно заряженный пептид WHWLQLKPGQPMY, который специфически связывается с рецептором Ste2 *MATa*-клеток (рис. 2). Он синтезируется в форме двух белков-предшественников — MF α 1 и MF α 2, имеющих длину 165 и 120 аминокислотных остатков (АКО), С-концевая часть которых включает соответственно четыре и две копии α -фактора (рис. 3). Молекулы α -фактора высвобождаются из белка-предшественника вследствие сайт-специфичного протеолиза, мишенями которого являются сегменты Lys-Arg (KR-сайты), расположенные после участков первичной структуры, соответствующих α -фактору. *a*-Фактор представлен пептидом YIKGVFWDPAC, который модифицирован гидрофобной фарнезильной группой и опознается рецептором Ste3 *MAT α* -клеток. Предшественники MF α 1 и MF α 2 этого фактора в отличие от MF α содержат только одну последовательность, соответствующую *a*-фактору, а также N-концевую лидерную последовательность и С-концевой гидрофобный сегмент V(I/V)(A/M), которые удаляются в ходе процессинга белка-предшественника (рис. 4). С-концевой сегмент необходим для модификации фарнезильной группой SH-группы остатка цистеина (Cys³³ в MF α 1 и Cys³⁵ в MF α 2), который в молекуле феромона является С-концевым, и для метилирования COOH-группы этого остатка. Модификация *a*-фактора гидрофобной фарнезильной группой необходима как для его эффективного связывания с рецептором, так и для его секреции, которая осуществляется через посредство транспортного белка Ste6 (Chen et al., 1997).

Секретируемые во внешнюю среду α - и *a*-феромоны специфически связываются с рецепторами Ste2 и Ste3 соответственно, которые функционально сопряжены с гетеротримерным G-белком Gpa1(G α)-Ste4(G β)-Ste14(G γ) и вызывают его диссоциацию на Gpa1-субъединицу и Ste4-Ste14-димер (Pryciak, Huntress, 1998; Hoffman, 2005). Образовавшийся Ste4-Ste14-димер в дальнейшем активирует каскад митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК), включающий три протеинкиназы — Ste11 (киназу киназы МАПК), Ste7 (киназу МАПК) и Fus3 (МАПК), которые удерживаются вместе, находясь в комплексе с белком Ste5, обеспечивающим их транслокацию к плазматиче-

А		Б	
1, 2	WHWLQLKPGQPMYKR	9, 10	WC-RIHQSCWKAKR
3	WHWLSVRPGQPIYKR	11	WCLRFVQGSCW--KR
4	WHWLELDNGQPIYKR	12	WCL-FHGEGCWKVKR
5	WHWLRLSYGQPIYKR	13	WC-RFRGQVCGKAKR
6	WHWLSFSKGEPMYKR	14, 15	WC-HLPGQGC AKAKR
7	WSWITLRLPGQPIFKR	16	WC-WLPGQCCLKVKR
8	WHWVRLRKQGLFRR	17	WCGHI-GQGCYKAKR

Рис. 2. Феромоны α -типа грибов аскомицетного аффинитета, гомологичные α -фактору *Saccharomyces cerevisiae* (тип А) и mF α -1 *Neurospora crassa* (тип Б).

1 — *Saccharomyces cerevisiae* (P01149); 2 — *S. paradoxus* (CAD56315); 3 — *Kluyveromyces delphensis* (AAO25615); 4 — *Vanderwaltozyma polyspora* (EDO19420); 5 — *Saccharomyces naganishii* (BAC00922); 6 — *Lachancea kluyveri* (P06648); 7 — *Kluyveromyces lactis* (CAG99901); 8 — *Candida glabrata* (AAO25610); 9 — mF α -1 *Neurospora crassa* (Q03301); 10 — mfm *Podospora anserina* (AY829471); 11 — ppg1 *Sordaria macrospora* (CAB96172); 12 — *Cryphonectria parasitica* (AAC39328); 13 — *Aspergillus nidulans* (EAA62884); 14 — *Neosartorya fischeri* (EAW15854); 15 — *Aspergillus fumigatus* (EAL88490); 16 — *Aspergillus terreus* (EAU31669); 17 — *Penicillium chrysogenum* (CAP17329).

A

1 1 MRFPS-IFTAVLFAAS--SALAAPV-NTTTE--DETAQIPAEAVIGYLDL
2 1 MRFCS-VFTAFSFAAS--SALAAPV-NTTTE--DEMARI PAEAIIGYLDL
3 1 MKFSK-ILIAAASILT--AVQAAPV--ENV---DDSAQVPEEAIIGYIDF
4 1 MKFST-VLSTVALAAT--AVSAAPI*NETVESVESGLNVPAEAVLGYLDF
5 1 MKFIS-TFLTIFILAAV--S-----VTASSDEDIAQVPAEAIIGYLDL
6 1 MKFST-ILAASTALIS--VVMAAPV-STETDIDDLPIVPEEALIGFLDL
7 1 MRFLRFISTVALLITG--LATAQPV-GEEL--GETVEVPSEAFIGYLDL
8 20 PI-EQPEQ-DLNSTTIPAEAIISYLDL
9 4 FTT-LSASLIFIHSLGSTRAPV-TGDESSVE----IPEESLIGFLDL
10 3 LRSTAILSAVV-FT-S--VALSAP----TSGQNID-IDFPDESIAGALPL

1 45 EGDFDVAVLPFSNSTNNGLLFINTTIIASIA-AKEE-GVSLDKRE----AE
2 45 EGDFDVAVLPFSNSTNNGLLFINTTIANIA-AEEE-GVTLNKRE----AD
3 45 EGASDVAILPFSNSTDSGLMFVNTTIYNEA-TTAVEGESVEKRE----AK
4 51 GEKDDVAVLPFSNGTSGLLFVNTTIYDAA*SDDESASLAKRDA----E
5 40 GGDHDIAPLPFSNATASGLLFINTTIAEAA-EKEQ-NTTLAKRE--AVAD
6 47 TGD-EVSLLPVNGTHTGLFLNNTTIAE-A-AFAD-KDDLKRE--ADAS
7 45 GATNDVAILPISNKTNNNGLLFVNTTLYNQ-ATKGEKLS-DFTK--RDAN
8 45 EGDKDIAPVFPFSNATDSGLLFVNTTILAQA-NKEA-GTPLQKREADADAN
9 46 AGD-DISVFPVSNETHYGLMLVNSTIVNLA-RSES-A-----
10 44 S--YDLVPIIGSYQQQNVILIVNSTIAAAS-EAAA-SEGKSKRD----AN

1 89 AWHWLQLKPGQPMYKR-----EAEAEA--WHWLQLKPGQPMYKR----
2 89 AWHWLQLKPGQPMYKR-EA--EAEADAEA--WHWLQLKPGQPMYKREAEA
3 88 -WHWLSVRPGQPIYKR-----EAEAEA-KWHWLSVRPGQPIYKR----
4 98 AWHWRLRYGEPYIKR*EGVEKREANADADAWHWRLRYGEPYIKREDSE
5 86 AWHWLNLRPGQPMYKR-----EANADA--WHWLQLKPGQPMY
6 91 PWSWITLRPGQPIFKR-EA--NADANAESPWSWITLRPGQPIFKREANA
7 91 P-----DAEAEA--WHWVKIRKQGLFRR----
8 93 AWHWRLSYGQPIYKR---DANADADADADAWHWRLSYGQPIYKRDANA
9 80 -----NFKG-----KR-----EADAEP--WHWLSFSKGEPMYKR----
10 86 AWHWTSYGVFEPG-KR-----DANANAAPWHWTSYGVFEPG-KR----

1 126 -EADAEA----WHWLQLKPGQPMYKR-EADAE----AWHWLQLKPGQPMY
2 134 -EADAEA----WHWLQLKPGQPMYKR*EADAE----AWHWLQLKPGQPMY
3 125 -EAEAEA----KWHWLSVRPGQPIYKR-EAEADAEA-RWHWLSVRPGQPIY
4 150 SVEKREAAEPPWHWRLRYGEPYIKR*NADAD----AWHWRLRYGEPYI
6 138 -DANADAS--PWSWITLRPGQPIFKR*EAEADAKPSAWSWITLRPGQPIF
7 113 -SADASPEAEAWHWVRLRKQGLFRR-SADASPEAEAWHWVRLRKQGLF
8 140 -DADADAD--AWHWRLSYGQPIY
9 107 -EADAEP----WHWLSFSKGEPMY
10 123 -DANADAA--PWHWTSYGVFEPG-KR

Рис. 3. Предшественники феромонов α -типа грибов аскомицетного аффинитета.

A. 1 — $\alpha 1$ *S. cerevisiae* (P01149); 2 — α *S. paradoxus* (CAD56326.1); 3 — $\alpha 2$ *K. delphensis* (AAO25615.1); 4 — α *V. polyspora* (EDO17727.1); 5 — $\alpha 2$ *S. cerevisiae* (P32435); 6 — α *K. lactis* (CAG99901.1); 7 — α *C. glabrata* (XP_446929.1); 8 — α *S. naganishii* (BAC00922.1); 9 — α *L. kluyveri* (P06648); 10 — α *Pichia stipitis* (XP_001385478.1). Звездочками обозначены участки 155—158 (EAEA) α *S. paradoxus*, 23—26 (SRAS), 81—83 (FAD), 114—116 (EDS) и 176—186 (EDSESVKREA) α *V. polyspora*, 161—164 (EANP) α *K. lactis*.

Б. 1 — ceg-4 *N. crassa* (Q01301); 2 — ppg1 *S. macrospora* (CAB96172); 3 — mfm *P. anserina* (AAV90428); 4 — $\alpha 1$ *C. parasitica* (AAC39328); 5 — α *Magnaporthe grisea* (EDJ97154). Звездочками обозначены участки 166—189 (WCRHGGQSCWKKR DAAPAEAPAE) ceg-4 *N. crassa*, 277—288 (SEEAGSSAATSL) $\alpha 1$ *C. parasitica*, 68—79 (NEARD-VATTSP) и 208—215 (VEDSGADL) α *M. grisea*.

Жирным прямым шрифтом выделены участки, соответствующие α -феромонам; жирным курсивом выделены сайты протелитического расщепления.

Б

```

1 1 MKFTLPLVIFAAVASATPVAQFNAAEAEQ-WCRIHGQSCWKVKRVADAF
2 1 MKFTLPLVIFAAVASATPVAQPIAAEAEQ-WCRIHGQSCWKVKRVAEAFS
3 1 MKFSTPLALLVAADVAAVVQE----DKR-WCNTEGQACNTVARAAEAFT
4 137 AAPAPEADPEAWCLFHGEGCWKVKRAVYAF
5 42 Q-WCPRRGQPCWKVKRAVDAFA

1 50 NAIQG-MGGLPP-RD-ESGHQ---PAQVAKRQVDELAGI IALTQEDVNAV
2 50 TAIQG-MGGLPT-SD-ESGHL---PAQVAKRQVDELAGI IALTQEDVNAV
3 46 NAIKA-SGVVA--RDDSAA-----AQVAARQVDQLALAI SASQADPITF
4 168 NAIRG-AAGIPESRSAEISNMRGGAAYNAKRAVQDIATMMAGRTSEPF
5 63 SAMHS*SDGHLTARD--LSHLPGGAAYNAKRSVNALAALLASTQYDPEAF

1 94 YDSLQLQEKFAPSTE-----EKKT--EKVAKREAEA--
2 94 YDSLNLQDKFAPSTE-----EKKD--EKVAKRDAEA--
3 87 YTALGLGDQF---TL-----EKP-----
4 217 LKQLFILEHFHFGPDANITAFGPPPTDADAAPIST--DDDSTTKRDADAE-
5 122 YNDLYLDRYFDPDTS-----VDAKAVDEKPDAAKTEKRDEEGGH

1 124 -EA-QWCRIHGQSCWK---KREAE---AQWC-RIHGQS-CW--KRDALPE
2 124 -EA-QWCRIHGQSCWKK-AKREAE---AQWC-RIHGQS-CW-KRDAAPE
3 103 -----HAE-----KREAA---PWCLRFVQGS-CW--KRNAAPE
4 264 ----PWCLFHGEGCWKR*ATRDASPAAAAF-C-PFEGSSTCYASKRDF--
5 162 LEARQWCPRRGQPCWKR----DVEHDK-RHCN-SAGEA-CDVAKR-AVGA

1 162 AEPQ*ANPQWCRIHGQSCWKAKRAAEAVMTAIQSAEAE SALLLRDTTFSP
2 165 AAPE-ANPQWCRIHGQSCWKAKRAAEAVMTAIQSAEAE SALLLRDTTFSP
3 131 DV----KR--CTAEDGACTKAKRAAEAVINAI---EAS-----
4 318 AA----DKRA-CNQPGEACYVARCAAEAI VTEIAS-----WAP
5 204 LLSA*AKRQWCPRRGQPCW--KR--DNVFEV-----ALGRRDVSDAE

1 235 VDRVGKR--DPQVCMNRLHPKVCWKRDASPE--AACNAPDG SCTKATRD
2 214 VDRVGKREADPQWC--RIHGQS-CWKRYASPE--AACNAPDG SCTKATRD
3 160 ADNLAKREAAPQWC-LRFVQGS-CWKRNAAPE--AACNAPDGACTKATRD
4 351 AKRSAEAVAA-RWC--LFHGEG-CWKRDAMDVVVARCNADDGACSQARRD
5 250 ADVLTKR----QWC--PRRGQP-CWKR

```

Рис. 3 (продолжение).

ческой мембране. Активация каскада МАПК в свою очередь ведет к активации фактора транскрипции Ste12 и в конечном итоге к изменению экспрессии более 200 генов, что составляет около 3 % генома *S. cerevisiae*. Через посредство фактора транскрипции Ste12 феромоны блокируют G1 фазу клеточного цикла, ориентируют рост дрожжевой клетки в направлении ее полового партнера и обеспечивают слияние ядер гаплоидных *MATa*- и *MATα*-клеток с образованием диплоидной клетки. В логарифмической фазе роста дрожжей концентрации феромонов достигают больших значений (в случае *a*-фактора — до 30 тыс. молекул на одну дрожжевую клетку). Процессы синтеза и секреции феромонов и белков, участвующих в передаче генерируемого феромонами сигнала, находятся под контролем локализованного в геноме *S. cerevisiae* *MAT*-локуса, который кодирует факторы транскрипции, регулирующие экспрессию трех категорий генов — *a*-, α - и гаплоид-специфичные гены (Herskowitz et al., 1992).

У дрожжей *Schizosaccharomyces pombe* также выявлены два типа гаплоидных клеток — h^- и h^+ , продуцирующих феромональные факторы М и Р соответственно (Davey, 1992; Imai, Yamamoto, 1994). Фактор Р связывается с рецептором Mam2, локализованным в h^- -клетках, фактор М — с рецептором Map3 в h^+ -клетках (Kitamura, Shimoda, 1991; Tanaka et al., 1993). Связывание факторов М и Р с рецепторами Mam2 и Map3, как и у дрожжей *S. cerevisiae*, ведет к активации сопряженного с ними гетеро-

1	M-PS--TTAQTK-----	VPQTSTNFN SYCVVM*
2	M-PS--TAASTR-----	VPQTTMNFNGY CVVM
3	M-PS--TAASTK-----	VPQTTMNFNGY CVVM
4	M-PS---NTQTS-----	NSSMGVVGYSY CVVM
5	MSPST-KNIPAP-----	VAGARAGPIHY CVIM
6	MQPSTATAAPKE--KT	SSEKKN YIIKGVFWD PACVIA
7	MQPITTASTQATQKDKSSEKKN	YIIKGLFWD PACVIA
8	MQPSTVTAAPKD--KT	SAEKKDN YIIKGVFWD PACVIA
9	MQSTTY-AAQKN----	SSEKKN YIVKGVFWD PECVIA
10	MQPTIE-ATQKD---NT	QEKRDN YIVKGVFWD PECVIA
11	MQ--LT--NNTNKD---ESTENKDN	WIAKGYMWT PQCVIV

Рис. 4. Предшественники феромонов α -типа грибов аскомицетного аффинитета.

1 — mfp *P. anserina* (AAV90629.1); 2 — mfa-1 *N. crassa* (AAN03594); 3 — ppg2 *S. macrospora* (CAB96171); 4 — mf2-1 *C. parasitica* (AAC39329); 5 — MF1-1 *M. grisea* (XP_365750.2); 6 — mfa-1 *S. cerevisiae* (P34165); 7 — mfa-2 *S. cerevisiae* (P34166); 8 — *S. paradoxus* (CAD56301.1); 9 — *V. polyspora* (XP_001646178.1); 10 — *C. glabrata* (CAR58006.1); 11 — *Ashbya gossypii* (AAS50575.1).

Жирным шрифтом выделены участки, соответствующие феромонам α -типа; звездочкой отмечен остаток цистеина — мишень для модификации фарнезильной группой.

тримерного G-белка Gpa1(G α)-Git5(G β)-Git11(G γ) и его диссоциации на Gpa1-субъединицу и Git5-Git11-димер. Однако за передачу феромонального сигнала у *S. pombe* ответственна Gpa1-субъединица, а не Git5-Git11-димер, как это происходит в случае *S. cerevisiae* (Ladds et al., 2005). Gpa1-субъединица активирует каскад МАПК, который включает Буr2 (киназу киназы МАПК), Буr1 (киназу МАПК) и Spk1 (МАПК), что ведет к активации факторов транскрипции и регуляции генной экспрессии. В этой связи следует отметить, что у *S. cerevisiae* Gpa1-субъединица в отсутствие феромона негативно регулирует каскад МАПК и блокирует экспрессию контролируемых им генов.

Предшественники α -феромонов, обладающие структурной гомологией по отношению к MF α *S. cerevisiae*, и генерируемые вследствие их гидролиза α -феромоны выявлены у большинства грибов аскомицетного аффинитета, в том числе у *C. albicans* (Bennett et al., 2003), *Candida glabrata* (Wong et al., 2003), *Magnaporthe grisea* (Shen et al., 1999), *Aspergillus fumigatus* (Poggeler, 2000, 2002), *A. nidulans* (Paoletti et al., 2007), *Neurospora crassa* (Bobrowicz et al., 2002), *Sordaria macrospora* (Poggeler, 2000), *Cryphonectria parasitica* (Zhang et al., 1998), *Podospora anserina* (Coppin et al., 2005), *Penicillium marneffeii* (Woo et al., 2006), *P. chrysogenum* (Hoff et al., 2008). Во всех предшественниках α -феромонов грибов аскомицетного аффинитета локализованы по несколько копий молекул α -феромона, каждая из которых с С-конца ограничена KR-сайтом (в редких случаях RR-сайтом), являющимся мишенью для протеолитического расщепления. Проведенный нами сравнительный анализ первичных структур предшественников α -феромонов позволил разделить их на две группы (рис. 3). Первая, более обширная группа включает α -предшественники грибов аскомицетного аффинитета, гомологичные MF α *S. cerevisiae*. Большинство из них имеют по 3—4 копии молекул α -феромонов, локализованных в С-концевой части молекулы. В некоторых прекурсорах копии феромонов различаются одним или двумя близкими по физико-химическим свойствам АКО (участки 87—99 и 108—120 в предшественнике α 2-феромона *S. cerevisiae*, участки 98—110 и 123—135 в предшественнике α -феромона *C. glabrata*) (рис. 3). Вторая группа включает предшественники α -феромонов, гомологичных по отношению к csg-4 *N. crassa*. В них копии молекул α -феромонов встречаются по всей длине молекулы, причем в предшественниках α -феромонов *C. parasitica* (AAC39328) и *Gibberella zeae* (XP_385237), имеющих длину 530 и 421 АКО, число копий достигает шести и восьми соответственно. Идентичность первичной структуры при попарном сравнении белков-предшественников внутри указанных групп колеблется от 35 до 82 % и в значительной степени повышается в участках, которые соответствуют молекулам α -феромонов и следующим за ними сайтам-мишеням для протеолитического расщепления.

Подобно их предшественникам, α -феромоны грибов аскомицетного аффинитета также могут быть разделены на две группы (см. рис. 2). Первая из них включает α -феромоны, которые гомологичны α -фактору *S. cerevisiae* и имеют консенсусную последовательность WHWLXHXGQP(I/M)(I/F). Вторая группа включает более варибельные по структуре α -феромоны с консенсусной последовательностью WCX(R/H)XXGQXCX, гомологичные a -феромону *N. crassa*. У многих α -феромонов второй группы между С-концевой АКО, которая чаще представлена остатком триптофана или другой гидрофобной аминокислоты, и KR-сайтом для протеолитического расщепления располагается вставка длиной от одной до пяти АКО, содержащая остатки лизина и алифатических аминокислот. Вероятно, она необходима для процессинга молекулы феромона. Следует отметить, что в одном и том же предшественнике имеются копии α -феромона, как имеющие такую вставку, так и лишенные ее. Например, *ppg1 S. macrospora* включает четыре копии молекул феромона со вставками, причем в каждом случае разными (KV, KKA, K и KA), и одну копию, лишенную такой вставки (рис. 3).

У большинства грибов аскомицетного аффинитета обнаружены предшественники a -феромонов, структурно близкие a -фактору *S. cerevisiae*. Некоторые из них, в частности предшественники a -феромонов *M. grisea* (Shen et al., 1999), *N. crassa* (Bobrowicz et al., 2002) и *P. anserina* (Coppin et al., 2005), в настоящее время детально охарактеризованы. Проведенное нами сравнительное изучение предшественников a -феромонов не выявило высокой консервативности их первичных структур, даже в С-концевой части, где расположены молекулы a -феромонов (рис. 4). Исключение составляет расположенный на С-конце молекул a -феромонов остаток цистеина, который является мишенью для фарнезилирования и метилирования и играет определяющую роль в функциональной активности феромона.

У базидиомицетов отсутствуют предшественники α -феромонов, но широко представлены предшественники феромонов, которые структурно близки a -феромонам грибов аскомицетного аффинитета. При этом у базидиомицетов выявлено несколько вариантов предшественников, которые генерируют различные формы a -подобных феромонов. В частности, у гомоталлического базидиомицета *Schizophyllum commune* выявлены шесть предшественников, процессинг которых ведет к шести различным a -подобным феромонам. Степень консервативности первичной структуры предшественников и генерируемых из них феромонов очень низка. Так, сравнение шести a -подобных феромонов *S. commune* не позволяет выявить в них ни одной идентичной АКО, за исключением остатков цистеина и следующего за ним валина в С-концевом сайте, который является мишенью для фарнезилирования (Vaillancourt et al., 1997). Много вариантов a -подобных феромонов и их предшественников выявлено у других базидиомицетов — *Cryptococcus neoformans* (Moore, Edman, 1993; Lengeler et al., 2002), *Ustilago maydis* (Hartmann et al., 1996), *Coprinus cinereus* (Riquelme et al., 2005). Их первичная структура очень вариабельна при сравнении феромонов как одного вида грибов, так и различных их видов, исключая расположенный на С-конце СААХ-сайт для фарнезилирования. Это может указывать на то, что одной из важнейших молекулярных детерминант, ответственных за биологическую активность a -подобных феромонов, является модифицированный изопреноидным радикалом остаток цистеина в СААХ-сайте.

Молекулярные механизмы действия на клетку большинства феромонов грибов аскомицетного аффинитета и базидиомицетов сходны с таковыми для α - и a -факторов *S. cerevisiae* и также осуществляются через рецепторы серпантинного типа, которые через посредство $\beta\gamma$ -димера гетеротримерного G-белка регулируют функциональную активность каскада МАПК и экспрессию зависимых от него генов, в том числе генов, ответственных за синтез самих феромонов. В активации каскада МАПК может принимать участие и α -субъединица G-белка, как это происходит у дрожжей *S. pombe*, хотя ее роль в регуляторных эффектах феромонов не столь значительна, как роль $\beta\gamma$ -димера, а в ряде случаев до конца не выяснена. Это отличает феромональные каскады грибов аскомицетного аффинитета и базидиомицетов от таковых дрожжей *S. cerevisiae*,

у которых α -субъединица является ингибитором передачи гормонального сигнала. Описанная выше модель, включающая активацию каскада МАПК как $\beta\gamma$ -димером (основной путь), так и α -субъединицей G-белка, доказана для дрожжей *Kluyveromyces lactis* и базидиомицетов *C. neoformans* и *U. maydis* (Alspaugh et al., 1997; Lengeler et al., 2000; Wang et al., 2000; Coria et al., 2006). Показано, что у мутантных линий грибов с неактивными $\beta\gamma$ -димером и α -субъединицей G-белка нарушен процесс передачи феромонального сигнала и блокирован клеточный ответ на действие феромона.

У грибов аскомицетного аффинитета выявлены, а в некоторых случаях и охарактеризованы рецепторы как для α -феромонов, так и для *a*-феромонов (CaSte2 и CaSte3 *C. albicans*, MpgSte2 и MpgSte3 *M. grisea*, AnGprA и AnGprB *A. nidulans*, PreB и PreA *A. fumigatus*, Pre2 и Pre1 *N. crassa* и др.), которые обладают высокой гомологией первичной структуры, в том числе в области лигандсвязывающего сайта, по отношению к рецепторам Ste2 и Ste3 *S. cerevisiae* соответственно (Han et al., 2004; Шпаков, 2007; Shpakov, Pertseva, 2008; Xue et al., 2008). У базидиомицетов отсутствуют рецепторы, гомологичные Ste2-подобным рецепторам грибов аскомицетного аффинитета, что связано с отсутствием у них α -феромонов, лигандов этих рецепторов. В то же время у базидиомицетов в отличие от грибов аскомицетного аффинитета имеются по два и более Ste3-подобных рецептора (Ste3 α , Ste3 α и Cpr2 *C. neoformans*, Pra1 и Pra2 *U. maydis*, Rcb1, Rcb2 и Rcb3 *C. cinereus* и др.), что хорошо согласуется с множественностью форм *a*-подобных феромонов, которые являются их лигандами (Casselton, 2002; Xue et al., 2008). Контроль продукции и секреции феромонов и функциональной активности феромональных сигнальных систем осуществляется через посредство MAT-локусов. У грибов аскомицетного аффинитета эти локусы, как правило, не включают гены, кодирующие феромоны и сопряженные с ними сигнальные белки. В то же время у базидиомицетов MAT-локусы содержат гены, которые наряду с факторами транскрипции кодируют компоненты феромонального сигнального пути, включая как сами феромоны, так и их рецепторы и сопряженные с ними гетеротримерные G-белки (Lengeler et al., 2000, 2002; Fraser et al., 2007; Bakkeren et al., 2008; Kothe, 2008).

Феромоны, производные каротина. У грибов, относящихся к порядку *Mucorales* класса *Zygomycetes* (*Mucor mucedo*, *Phycomyces blakesleeanus*, *Zygorhynchus moeleri*, *Blakeslea trispora*), функции феромонов выполняют вещества непептидной природы — триспорная кислота и ее производные, предшественником которых является β -каротин (Яковлева и др., 1980; Sutter, Whitaker, 1981; Schachtschabel et al., 2005; Schachtschabel, Boland, 2007). Триспорная кислота повышает интенсивность синтеза каротиноидов в клетках гриба, регулирует процесс полового развития и вызывает образование половых спор — зигоспор. Поскольку триспорная кислота является метаболитом β -каротина, то осуществляемая ею регуляция каротиногенеза лежит в основе механизма ауторегуляции, вследствие чего триспорная кислота и ее производные выполняют функции как феромонов, так и QS-молекул. В этой связи следует отметить, что триспорная кислота вовлечена не только во внутривидовую хемокоммуникацию, но для некоторых паразитических грибов, например *Parasitella parasitica*, определяет их взаимоотношения с хозяином (Schultze et al., 2005). Экспрессия генов, кодирующих ключевые ферменты синтеза триспорной кислоты, в частности 4-дигидрометилтриспоратдегидрогеназу, влияет не только на половое размножение гриба, но и на реализацию программы паразитизма.

На начальном этапе из β -каротина получается 4-дигидротриспорин, причем его способны синтезировать грибы, относящиеся к обоим типам спаривания: (–) и (+) (рис. 5). Однако в дальнейшем грибы (+)-типа синтезируют 4-дигидрометилтриспорат, а грибы (–)-типа — триспорин, которые в дальнейшем способны превращаться в предшественников триспорной кислоты, метилтриспорат и триспорол только в клетках гриба противоположного пола. Вследствие этого 4-дигидрометилтриспорат и триспорин сначала секреторируются во внешнюю среду и улавливаются гифами грибов, относящимся соответственно к (–)- и (+)-типам спаривания, и только затем превращаются в метилтриспорат и триспорол, из которых в конечном итоге синтезируется

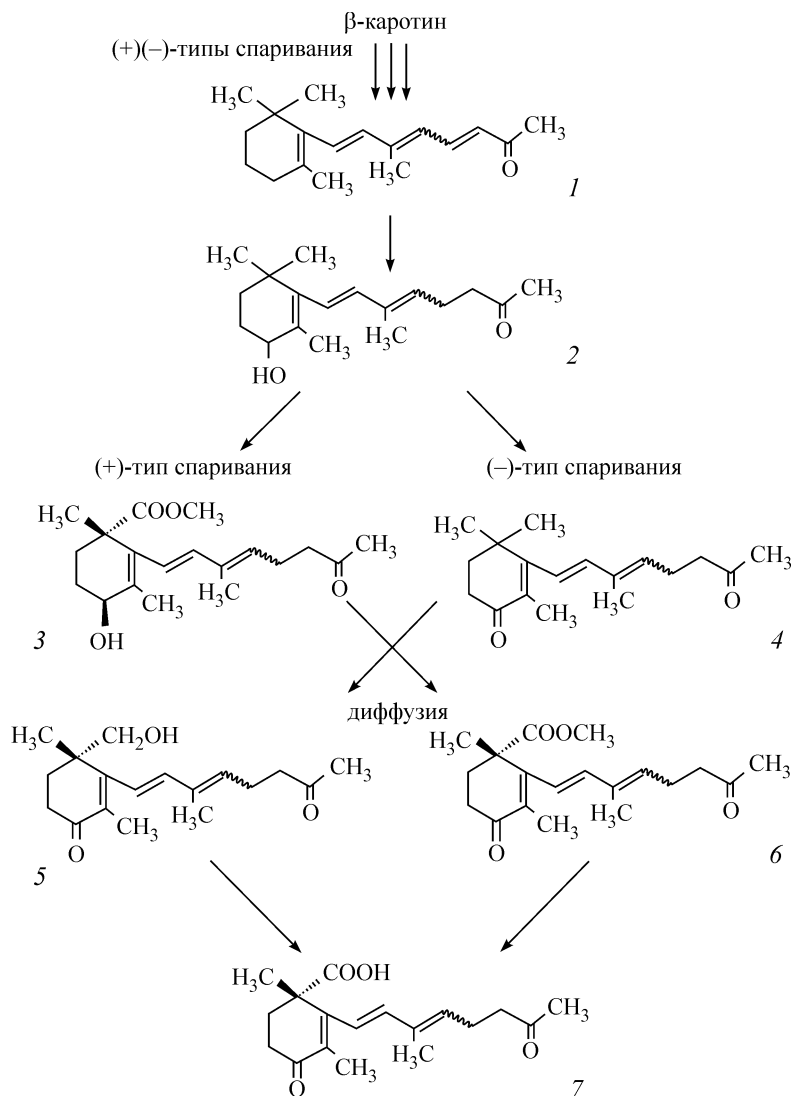


Рис. 5. Биосинтетические пути синтеза триспоровой кислоты из β-каротина у грибов, относящихся к различным типам спаривания.

1 — β-С₁₈-кетон, 2 — 4-дигидротриспорин, 3 — 4-дигидрометилтриспорат, 4 — триспорин, 5 — триспорол, 6 — метилтриспорат, 7 — триспоровая кислота.

триспоровая кислота (Schachtschabel, Boland, 2007). Мутантные линии грибов, лишённые способности секретировать предшественники триспоровой кислоты во внешнюю среду, не способны индуцировать синтез триспоровой кислоты грибами противоположного типа спаривания и не вызывают образование зигоспор.

Циклический аденозинмонофосфат. Ещё одной QS-молекулой у грибов является цАМФ, который синтезируется ферментом АЦ. У большинства организмов цАМФ является внутриклеточным вторичным посредником, который вырабатывается в ответ на стимуляцию АЦ гормонами или другими факторами и контролирует широкий спектр цАМФ-зависимых сигнальных путей. Однако у грибов и некоторых одноклеточных организмов цАМФ может секретироваться во внеклеточное пространство и выполнять функцию гормона, первичного посредника, действуя на спе-

цифически опознающие его поверхностные рецепторы, относимые к семейству цАМФ-рецепторов (Manahan et al., 2004; Brunner et al., 2008; Шпаков и др., 2009).

Первым организмом, у которого были выявлены и охарактеризованы цАМФ-рецепторы, изучена их регуляция внеклеточным цАМФ и исследованы молекулярные механизмы действия цАМФ на эффекторные системы клетки, стал миксомицет *Dictyostelium discoideum* (Kimmel, Parent, 2003; Manahan et al., 2004). У него были выявлены четыре типа цАМФ-рецепторов (cAR13—cAR4). Все они относятся к рецепторам серпантинного типа, которые 7 раз пронизывают плазматическую мембрану и функционально сопряжены с гетеротримерными G-белками. Основная функция cAR состоит в обеспечении агрегации индивидуальных клеток гриба в многоклеточное образование, которая вызывается цАМФ и находится под его контролем. Клетки *D. discoideum*, расположенные в центрах агрегации, периодически генерируют цАМФ-сигнал, который передается на соседние клетки, вызывает их поляризацию и движение к центрам агрегации по возрастающему градиенту концентрации цАМФ. Связывание цАМФ с cAR вызывает стимуляцию различных эффекторных систем, в том числе АЦ А-типа, специфичной в отношении процесса агрегации амёб, которая обеспечивает синтез и секрецию новых порций цАМФ и, таким образом, многократно усиливает первоначальный сигнал. Сигнал, генерируемый цАМФ, не только обеспечивает движение клеток гриба при агрегации, но и контролирует их движение на других стадиях жизненного цикла, а также является основным регулятором экспрессии генов, ответственных за процессы развития и дифференцирования *D. discoideum* (Dornmann et al., 2001). Следует отметить, что поскольку цАМФ регулирует активность фермента, осуществляющего его синтез (ауторегуляция), и влияет на экспрессию генов, кодирующих белки — компоненты запускаемого им сигнального каскада, то он полностью удовлетворяет критериям, предъявляемым к QS-молекулам.

Проведенный нами и другими авторами анализ геномов грибов аскомицетного аффинитета и базидиомицетов позволил выявить в них гены, кодирующие рецепторы, гомологичные cAR *D. discoideum*, причем во многих случаях в геноме гриба выявляется по три-четыре типа cAR-подобных рецепторов (Lafon et al., 2006; Шпаков, 2007; Brunner et al., 2008; Shpakov, Pertseva, 2008; Xue et al., 2008). Для грибов рода *Trichoderma* (*T. atroviride*, *T. virens*) получены прямые доказательства в пользу того, что такие cAR-подобные рецепторы специфически опознают цАМФ, который выполняет функцию хемоаттрактанта и регулятора важнейших клеточных функций (Nemcovic, Farkas, 1998; Mukherjee et al., 2007; Brunner et al., 2008). Совокупность всех этих данных указывает на важную роль цАМФ как первичного посредника в жизненном цикле грибов.

Заключение

У грибов, как и у бактерий, имеется широкий спектр различных по химической природе QS-молекул и регулируемых ими сигнальных путей, которые определяют межклеточную внутри- и межвидовую коммуникацию в сообществах клеток грибов, относящихся к различным их таксономическим группам. Сравнение QS-молекул грибов и бактерий показывает черты сходства у большинства из них. Так, имеющие гидрофобные цепи фарнезол и фарнезиловая кислота структурно близки N-ацилированным производным гомосеринлактонов, выполняющим функцию АИ у большинства грамотрицательных бактерий, и цис-11-метил-2-додекановой кислоте, являющейся QS-молекулой у *Xanthomonas campestris*, а производные ароматических аминокислот тирозол, 2-фенилэтанол и триптофол сходны с адреналиноподобными АИ 3-го типа и производными индола и хинолина бактерий, которые регулируют межклеточную коммуникацию в сообществах бактериальных клеток и их вирулентность. Пептидные феромоны α -типа, которые, как правило, заряжены положительно, близки по структурно-функциональной организации поликатионным пептидным АИ грамположительных бактерий, в то время как пептидные феромоны α -типа, содержащие гидро-

фобный фарнезилный радикал, являются структурными гомологами коротких бактериальных пептидов ComX-семейства с феромональной активностью, которые также модифицированы фарнезилной группой. Все это указывает на то, что предшественниками QS-молекул грибов могут являться различные классы бактериальных АИ, а QS-системы грибов, возможно, имеют прокариотические корни (Шпаков, Перцева, 2008; Shpakov, Pertseva, 2008). У QS-молекул грибов обнаруживаются черты структурного и функционального сходства с гормональными и гормоноподобными молекулами высших эукариот — биогенными аминами, являющимися производными ароматических аминокислот, нуклеотидами, жирными кислотами и пептидными гормонами. Таким образом, нельзя исключить, что QS-система грибов может быть включена в систему хемокоммуникации, которая определяет взаимоотношения между филогенетически удаленными организмами (Bahn et al., 2007).

Изучение QS-молекул, определяющих жизненный цикл грибов, многие из которых являются фитопатогенными или патогенными для человека и животных, имеет большое значение для создания на их основе эффективных регуляторов фундаментальных жизненных процессов в клетках грибов, в том числе препаратов с фунгицидной активностью. Понимание молекулярных механизмов действия QS-молекул грибов и расшифровка структурно-функциональной организации регулируемых ими QS-систем необходимы также для биотехнологии, основанной на применении грибов для производства биологически активных веществ, поскольку процессы размножения грибов и их развития, а также их биосинтетическая активность находятся под непосредственным контролем этих систем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Феофилова Е. П. Гетероталлизм муковых грибов: биологическое значение и использование в биотехнологии // Прикл. биохим. и микробиол. 2006. Т. 42. С. 501—519.
- Шпаков А. О. Рецепторы серпантинного типа и гетеротримерные G-белки дрожжевых грибов: структурно-функциональная организация и молекулярные механизмы действия // Журн. эвол. биохим. и физиол. 2007. Т. 43. С. 3—23.
- Шпаков А. О. Сигнальные молекулы бактерий непептидной природы QS-типа // Микробиология. 2009а. Т. 78, № 2. С. 163—175.
- Шпаков А. О. Пептидные аутоиндукторы бактерий // Микробиология. 2009б. Т. 78, № 3. С. 291—303.
- Шпаков А. О., Деркач К. В., Успенская З. И., Перцева М. Н. Стимуляция аденилатциклазы циклическим аденозинмонофосфатом в клеточной культуре инфузории *Dileptus anser* // ДАН. 2009. Т. 424, № 2. С. 270—272.
- Шпаков А. О., Перцева М. Н. Системы сигнальной трансдукции прокариот // Журн. эвол. биохим. и физиол. 2008. Т. 44. С. 113—130.
- Яковлева И. М., Вакулова Л. А., Феофилова Е. П., Бехтерева М. Н., Самохвалов Г. И. Влияние синтетических соединений, структурно близких триспорным кислотам, на каротиногенез и липогенез мукового гриба *Blakeslea trispora* // Микробиология. 1980. Т. 49. С. 274—278.
- Alem M. A., Douglas L. J. Prostaglandin production during growth of *Candida albicans* biofilms // J. Med. Microbiol. 2005. Vol. 54. P. 1001—1005.
- Alem M. A., Oteef M. D., Flowers T. H., Douglas L. J. Production of tyrosol by *Candida albicans* biofilms and its role in quorum sensing and biofilm development // Eukaryot. Cell. 2006. Vol. 5. P. 1770—1779.
- Alspaugh J. A., Perfect J. R., Heitman J. *Cryptococcus neoformans* mating and virulence are regulated by the G-protein α subunit Gpa1 and cAMP // Genes Dev. 1997. Vol. 11. P. 3206—3217.
- Bahn Y. S., Xue C., Idnurm A., Rutherford J. C., Heitman J., Cardenas M. E. Sensing the environment: lessons from fungi // Nature Rev. Microbiology. 2007. Vol. 5. P. 57—69.

- Bakkeren G., Kamper J., Schirawski J. Sex in smut fungi: structure, function and evolution of mating-type complexes // *Fungal Genet. Biol.* 2008. Vol. 45. P. 15—21.
- Bennett R. J., Uhl M. A., Miller M. G., Johnson A. D. Identification and characterization of a *Candida albicans* mating pheromone // *Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 8189—8201.
- Bobrowicz P., Pawlak R., Correa A., Bell-Pedersen D., Ebbole D. J. The *Neurospora crassa* pheromone precursor genes and regulated by the mating type locus and the circadian clock // *Mol. Microbiol.* 2002. Vol. 45. P. 795—804.
- Brunner K., Omann M., Pucher M. E., Delic M., Lehner S. M., Domnanich P., Kratochwill K., Druzhinina I., Denk D., Zeilinger S. Trichoderma G protein-coupled receptors: functional characterization of a cAMP receptor-like protein from *Trichoderma atroviride* // *Curr. Genet.* 2008. Vol. 54. P. 283—299. DOI 10.1007/s00294-008-0217-7.
- Burkholder A. C., Hartwell L. H. The yeast α -factor receptor: structural properties deduced from the sequence of the STE2 gene // *Nucleic Acids Res.* 1985. Vol. 13. P. 8463—8475.
- Cao Y. Y., Cao Y. B., Xu Z., Ying K., Li Y., Xie Y., Zhu Z. Y., Chen W. S., Jiang Y. Y. cDNA microarray analysis of differential gene expression in *Candida albicans* biofilm exposed to farnesol // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2005. Vol. 49. P. 584—589.
- Casselton L. A. Mate recognition in fungi // *Heredity.* 2002. Vol. 88. P. 142—147.
- Chen H., Fink G. R. Feedback control of morphogenesis in fungi by aromatic alcohols // *Genes Dev.* 2006. Vol. 20. P. 1150—1161.
- Chen H., Fujita M., Feng Q., Clardy J., Fink G. R. Tyrosol is a quorum-sensing molecule in *Candida albicans* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. P. 5048—5052.
- Chen P., Sapperstein S. K., Choi D., Michaelis S. Biogenesis of the *Saccharomyces cerevisiae* mating pheromone α -factor // *J. Cell Biol.* 1997. Vol. 136. P. 251—269.
- Coppin E., de Renty C., Debuchy R. The function of the coding sequences for the putative pheromone precursors in *Podospora anserina* is restricted to fertilization // *Eukaryot. Cell.* 2005. Vol. 4. P. 407—420.
- Coria R., Kawasaki L., Torres-Quiroz F., Ongay-Larios L., Sanchez-Paredes E., Velazquez-Zavala N., Navarro-Olmos R., Rodriguez-Gonzalez M., Aguilar-Corachan R., Coello G. The pheromone response pathway of *Kluyveromyces lactis* // *FEMS Yeast Res.* 2006. Vol. 6. P. 336—344.
- Davey J. Mating pheromones of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*: purification and structural characterization of M-factor and isolation and analysis of two genes encoding the pheromone // *EMBO J.* 1992. Vol. 11. P. 951—960.
- Dickinson J. R., Salgado L. E., Hewlins M. J. E. The catabolism of amino acids to long chain and complex alcohols in *Saccharomyces cerevisiae* // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 8028—8034.
- Dornmann D., Kim J. Y., Devreotes P. N., Weijer C. J. cAMP receptor affinity controls wave dynamics, geometry and morphogenesis in *Dictyostelium* // *J. Cell Sci.* 2001. Vol. 114. P. 2513—2523.
- Fraser J. A., Hsueh Y. P., Findley K. M., Heitman J. Evolution of the mating-type locus: the Basidiomycetes / Eds J. Heitman // *Sex in Fungi*. Washington, DC.: ASM Press, 2007. P. 19—34.
- Gooday G. W., Adams D. J. Sex hormones and fungi // *Adv. Microb. Physiol.* 1993. Vol. 34. P. 69—145.
- Hagen D. C., McCaffrey G., Sprague G. F. Evidence the yeast STE3 gene encodes a receptor for the peptide pheromone α -factor: gene sequence and implications for the structure of the presumed receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986. Vol. 83. P. 1418—1422.
- Han K. H., Seo J. A., Yu J. H. A putative G protein-coupled receptor negatively controls sexual development in *Aspergillus nidulans* // *Mol. Microbiol.* 2004. Vol. 51. P. 1333—1345.
- Hartmann H. A., Kahmann R., Bolker M. The pheromone response factor coordinates filamentous growth and pathogenicity in *Ustilago maydis* // *EMBO J.* 1996. Vol. 15. P. 1632—1641.
- Herskowitz I., Rine J., Strathern J. N. Mating-type determination and mating-type interconversion in *Saccharomyces cerevisiae* / Eds E. W. Jones et al. // *The molecular and cellular biology of the yeast Saccharomyces: gene expression*. Cold Spring Harbor Lab. Press. N. Y.: Cold Spring Harbor, 1992. Vol. 2. P. 583—656.

- Hoff B., Poggeler S., Kuck U. Eighty years after its discovery, Fleming's *Penicillium* strain discloses the secret of its sex // *Eukaryot. Cell*. 2008. Vol. 7. P. 465—470.
- Hoffman C. S. Except in every detail: comparing and contrasting G-protein signaling in *Saccharomyces cerevisiae* and *Schizosaccharomyces pombe* // *Eukaryot. Cell*. 2005. Vol. 4. P. 495—503.
- Hogan D. A. Talking to themselves: autoregulation and quorum sensing in fungi // *Eukaryot. Cell*. 2006. Vol. 5. P. 613—619.
- Hornby J. M., Jensen E. C., Lisec A. D., Tasto J. J., Jahnke B., Shoemaker R., Dussault P., Nickerson K. W. Quorum sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol // *Appl. Environ. Microbiol.* 2001. Vol. 67. P. 2982—2992.
- Imai Y., Yamamoto M. The fission yeast mating pheromone P-factor: its molecular structure, gene structure and ability to induce gene expression and G1 arrest in the mating partner // *Genes Dev.* 1994. Vol. 8. P. 328—338.
- Jabra-Rizk M. A., Shirliff M., James C., Meiller T. Effect of farnesol on *Candida dubliniensis* biofilm formation and fluconazole resistance // *FEMS Yeast Res.* 2006. Vol. 6. P. 1063—1073.
- Kim S., Kim E., Shin D. S., Kang H., Oh K. B. Evaluation of morphogenic regulatory activity of farnesoic acid and its derivatives against *Candida albicans* dimorphism // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. P. 895—898.
- Kimmel A. R., Parent C. A. The signal to move: *D. discoideum* go orienteering // *Science*. 2003. Vol. 300. P. 1525—1527.
- Kitamura K., Shimoda C. The *Schizosaccharomyces pombe* *mam2* gene encodes a putative pheromone receptor which has a significant homology with the *Saccharomyces cerevisiae* *Ste2* protein // *EMBO J.* 1991. Vol. 10. P. 3743—3751.
- Kothe E. Sexual attraction: on the role of fungal pheromone/receptor systems // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2008. Vol. 55. P. 125—143.
- Ladds G., Goddard A., Davey J. Functional analysis of heterologous GPCR signalling pathways in yeast // *Trends Biotechnol.* 2005. Vol. 23. P. 367—373.
- Lafon A., Han K. H., Seo J. A., Yu J. H., d'Enfert C. G-protein and cAMP-mediated signaling in aspergilli, a genomic perspective // *Fungal Genet. Biol.* 2006. Vol. 43. P. 490—502.
- Lee T. I., Rinaldi N. J., Robert F., Odom D. T., Bar-Joseph Z., Gerber G. K., Hannett N. M., Harbison C. T., Thompson C. M., Simon I. Transcriptional regulatory network in *Saccharomyces cerevisiae* // *Science*. 2002. Vol. 298. P. 799—804.
- Lengeler K. B., Davidson R. C., D'Souza C., Harashima T., Shen W. C., Wang P., Pan X., Waugh M., Heitman J. Signal transduction cascades regulating fungal development and virulence // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2000. Vol. 64. P. 746—785.
- Lengeler K. B., Fox D. S., Fraser J. A., Allen A., Forrester K., Dietrich F. S., Heitman J. Mating-type locus of *Cryptococcus neoformans*: a step in the evolution of sex chromosomes // *Eukaryot. Cell*. 2002. Vol. 1. P. 704—718.
- Lorek J., Poggeler S., Welde M. R., Breves R., Bockmuhl D. P. Influence of farnesol on the morphogenesis of *Aspergillus niger* // *J. Basic Microbiol.* 2008. Vol. 48. P. 99—103.
- Manahan C. L., Iglesias P. A., Long Y., Devreotes P. N. Chemoattractant signaling in *Dictyostelium discoideum* // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2004. Vol. 20. P. 223—253.
- Martins M., Henriques M., Azeredo J., Rocha S. M., Coimbra M. A., Oliveira R. Morphogenesis control in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* through signaling molecules produced by planktonic and biofilm cells // *Eukaryot. Cell*. 2007. Vol. 6. P. 2429—2436.
- Moore T. D. E., Edman J. C. The α -mating type locus of *Cryptococcus neoformans* contains a peptide pheromone gene // *Mol. Cell. Biol.* 1993. Vol. 13. P. 1962—1970.
- Mukherjee M., Mukherjee P. K., Kale S. P. cAMP signalling is involved in growth, germination, mycoparasitism and secondary metabolism in *Trichoderma virens* // *Microbiology*. 2007. Vol. 153. P. 1734—1742.
- Nemcovic M., Farkas V. Stimulation of conidiation by derivatives of cAMP in *Trichoderma viride* // *Folia Microbiol.* 1998. Vol. 43. P. 399—402.

Noverr M. C., Phare S. M., Toews G. B., Coffey M. J., Huffnagle G. B. Pathogenic yeasts *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans* produce immunomodulatory prostaglandins // *Infect. Immun.* 2001. Vol. 69. P. 2957—2963.

Oh K. B., Miyazawa H., Naito T., Matsuoka H. Purification and characterization of an autoregulatory substance capable of regulating the morphological transition in *Candida albicans* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 4664—4668.

Pan X., Heitman J. Protein kinase A operates a molecular switch that governs yeast pseudohyphal differentiation // *Mol. Cell. Biol.* 2002. Vol. 22. P. 3981—3993.

Paoletti M., Rudholm C., Schwier E. U., Anderson M. J., Szakacs G., Lutzoni F., Debeaupuis J. P., Latge J. P., Denning D. W., Dyer P. S. Evidence for sexuality in the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus fumigatus* // *Curr. Biol.* 2005. Vol. 15. P. 1242—1248.

Paoletti M., Seymour F. A., Alcocer M. J., Kaur N., Calvo A. M., Archer D. B., Dyer P. S. Mating type and the genetic basis of self-fertility in the model fungus *Aspergillus nidulans* // *Curr. Biol.* 2007. Vol. 17. P. 1384—1389.

Pogeller S. Two pheromone precursor genes are transcriptionally expressed in the homothallic ascomycete *Sordaria macrospora* // *Curr. Genet.* 2000. Vol. 37. P. 403—411.

Pogeller S. Genomic evidence for mating abilities in the asexual pathogen *Aspergillus fumigatus* // *Curr. Genet.* 2002. Vol. 42. P. 153—160.

Pryciak P. M., Huntress F. A. Membrane recruitment of the kinase cascade scaffold protein Ste5 by the G β γ complex underlies activation of the yeast pheromone response pathway // *Genes Dev.* 1998. Vol. 12. P. 2684—2697.

Ramage G., Saviile S. P., Wickes B. L., Lopez-Ribot J. L. Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation by farnesol, a quorum-sensing molecule // *Appl. Environ. Microbiol.* 2002. Vol. 68. P. 5459—5463.

Reading N. C., Sperandio V. Quorum sensing: the many languages of bacteria // *FEMS Microbiol. Lett.* 2006. Vol. 254. P. 1—11.

Riquelme M., Challen M. P., Casselton L. A., Brown A. J. The origin of multiple B mating specificities in *Coprinus cinereus* // *Genetics.* 2005. Vol. 170. P. 1105—1119.

Rossignol T., Logue M. E., Reynolds K., Grenon M., Lowndes N. F., Butler G. Transcriptional response of *Candida parapsilosis* following exposure to farnesol // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007. Vol. 51. P. 2304—2312.

Schachtschabel D., Boland W. Efficient generation of a trisporoid library by combination of synthesis and biotransformation // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. P. 1366—1372.

Schachtschabel D., Schimek C., Wostemeyer J., Boland W. Biological activity of trisporoids and trisporoid analogues in *Mucor mucedo* // *Phytochemistry.* 2005. Vol. 66. P. 1358—1365.

Schultze K., Schimek C., Wostemeyer J., Burmester A. Sexuality and parasitism share common regulatory pathways in the fungus *Parasitella parasitica* // *Gene.* 2005. Vol. 348. P. 33—44.

Semighini C., Hornby J., Dumitru R., Nickerson K., Harris S. Farnesol-induced apoptosis in *Aspergillus nidulans* reveals a possible mechanism for antagonistic interactions between fungi // *Mol. Microbiol.* 2006. Vol. 59. P. 753—764.

Shchepin R., Navarathna D. H., Dumitru R., Lippold S., Nickerson K. W., Dussault P. H. Influence of heterocyclic and oxime-containing farnesol analogs on quorum sensing and pathogenicity in *Candida albicans* // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. P. 1842—1848.

Shen W., Bobrowicz P., Ebbole D. J. Isolation of pheromone precursor genes of *Magnaporthe grisea* // *Fungal Genet. Biol.* 1999. Vol. 27. P. 253—263.

Shpakov A. O., Pertseva M. N. Signaling systems of lower eukaryotes and their evolution // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2008. Vol. 269. P. 151—282.

Sprague G. F., Thorner J. W. Pheromone response and signal transduction during the mating process of *Saccharomyces cerevisiae* / Eds E. W. Jones et al. // *The molecular and cellular biology of the yeast Saccharomyces: gene expression.* Cold Spring Harbor Lab. Press. N. Y.: Cold Spring Harbor, 1992. Vol. 2. P. 657—744.

- Sutter R. P., Whitaker J. P. Zygophore-stimulating precursors (pheromones) of trisporic acids active in (–)-*Phycomyces blakesleeanus* // *J. Biol. Chem.* 1981. Vol. 256. P. 2334—2341.
- Tanaka K., Davey J., Imai Y., Yamamoto M. Schizosaccharomyces pombe map3⁺ encodes the putative M-factor receptor // *Mol. Cell. Biol.* 1993. Vol. 13. P. 80—88.
- Vaillancourt L. J., Raudaskoski M., Specht C. A., Raper C. A. Multiple genes encoding pheromones and a pheromone receptor define the B β 1 mating-type specificity in *Schizopyllum commune* // *Genetics*. 1997. Vol. 146. P. 541—551.
- Wang P., Perfect J. R., Heitman J. The G-protein β subunit GPB1 is required for mating and haploid fruiting in *Cryptococcus neoformans* // *Mol. Cell. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 352—362.
- Waters C. M., Bassler B. L. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2005. Vol. 21. P. 319—346.
- Wong S., Fares M. A., Zimmermann W., Butler G., Wolfe K. H. Evidence from comparative genomics for a complete sexual cycle in the «asexual» pathogenic yeast *Candida glabrata* // *Genome Biol.* 2003. Vol. 4. P. R10.
- Woo P. C., Chong K. T., Tse H., Cai J. J., Lau C. C., Zhou A. C., Lau S. K., Yuen K. Y. Genomic and experimental evidence for a potential sexual cycle in the pathogenic thermal dimorphic fungus *Penicillium marneffeii* // *FEBS Lett.* 2006. Vol. 580. P. 3409—3416.
- Xue C., Hsueh Y. P., Heitman J. Magnificent seven: roles of G protein-coupled receptors in extracellular sensing in fungi // *FEMS Microbiol. Rev.* 2008. Vol. 11. P. 1—23.
- Zhang L., Baasiri R. A., Van Alfen N. K. Viral repression of fungal pheromone precursor gene expression // *Mol. Cell. Biol.* 1998. Vol. 18. P. 953—959.

Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И. М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург
alex_shpakov@list.ru

Поступила 19 XI 2008

Р Е З Ю М Е

В обзоре проанализированы и систематизированы данные по сигнальным молекулам, через посредство которых осуществляется внутри- и межвидовая хемокоммуникация (quorum sensing) у грибов. Функции QS-молекул у грибов выполняют производные терпенов (фарнезол) и ароматических аминокислот (тирозол, 2-фенилэтанол и триптофол), а также обширная группа феромонов. Рассмотрены две основные группы феромонов — олигопептиды, выполняющие функцию феромонов спаривания и QS-молекул у аскомицетов и базидиомицетов, и производные каротина — триспоровая кислота и ее метаболиты, ответственные за хемокоммуникацию у зигомицетов. Обсуждаются хемосигнальные системы, которые опознают QS-молекулы и опосредуют их регуляторные эффекты на фундаментальные клеточные процессы у грибов.

Ключевые слова: аутоиндуктор, грибы, пептид, сигнальная система, триспоровая кислота, фарнезол, феромон, хемокоммуникация.

S U M M A R Y

In the review the data on signal molecules participating in intra- and interspecies chemocommunication (quorum sensing) in fungi are analyzed and systematized. The functions of QS-molecules in fungi are realized by derivatives of terpenes (farnesol) and aromatic amino acids (tyrosol, 2-phenylethanol and tryptophol) and by large group of pheromones. Two main groups of pheromones, namely the oligopeptides functioning as mating pheromones and QS-molecules in ascomycetes and basidiomycetes and the derivatives of carotene (trisporic acid and its metabolites) responsible for chemocommunication in zygomycetes, are considered. The chemosignaling systems that recognize QS-molecules and mediate their regulatory effects on fundamental cellular processes in fungi are discussed.

Key words: autoinducer, chemocommunication, farnesol, fungi, peptide, pheromone, signaling system, trisporic acid.