

丝状真菌新型全局性调控因子 LaeA

冯慧云, 邢伟, 胡昌华*

西南大学药学院, 重庆 400716

摘要:全局调控在丝状真菌次级代谢调控及其生长发育过程中有着重要的作用。LaeA 是 2004 年首次在构巢曲霉中被发现的第一个丝状真菌全局性调控因子, 继而在烟曲霉、黄曲霉、产黄青霉、橘青霉中相继被报道。LaeA 能够全局性调控抗生素和真菌毒素等次级代谢产物的合成, 影响真菌形态分化, 另外还通过影响沉默基因的表达从而调控未知代谢产物的产生, 因而能为真菌中天然产物的开发提供新的重要途径。本文就其在丝状真菌中的发现、功能、作用机制及其应用等方面进行综述。

关键词:全局性调控因子, LaeA, 丝状真菌, 次级代谢调控

中图分类号: Q933 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2011)09-1141-05

丝状真菌是一类非常重要的微生物, 在人类的生产、生活及基础生物学研究中具有重要地位和作用。它能够产生许多具有生物活性的小分子次级代谢产物, 包括抗生素、降胆固醇物质、抗病毒物质、抗癌物质和免疫抑制剂等; 另外, 丝状真菌产生的真菌毒素又与动物、植物和人类疾病息息相关。丝状真菌次级代谢产物对社会经济和人类健康有重要影响, 其代谢调控机制被广泛地研究。真菌次级代谢是一个复杂的多层次调控过程。次级代谢物的生物合成不仅受到途径特异性转录因子的调控, 而且受到全局性调控因子的控制^[1-2]。LaeA 是近年来在丝状真菌中发现的一个主要的全局性调控因子, 它调控多种次级代谢基因簇的表达和次级代谢产物的产生, 影响丝状真菌的形态分化^[3-4], 它的发现对丝状真菌的次级代谢产物的研究具有极其重要的意义。尽管它的作用机制还不清楚, 但近年来的研究成果为我们提供了一些假想和研究线索。本文结合我们自己的

工作主要就 LaeA 在丝状真菌次级代谢过程中的功能和研究进展作一综述。

1 LaeA 的结构特征及其菌种分布

laeA 基因是 Bok 等人 2004 年首次从构巢曲霉 (*A. nidulans*) 中分离得到的新型丝状真菌次级代谢全局性调控基因^[3]。通过基因序列的比对分析发现, *laeA* 基因的启动子和编码区域含有假定的 AflR 结合位点, 而 AflR 是一个具有锌指结构 (Zn_2Cys_6) 的真菌毒素生物合成途径特异性的调控蛋白^[5]。构巢曲霉 *laeA* 基因编码的蛋白为 374 个氨基酸, 含有一个保守的与核蛋白甲基转移酶硫腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionin, SAM) 结合位点相同的结构域^[6], SAM 结合位点是 *laeA* 的关键功能域^[7]。

随后的研究发现, *laeA* 这一全局性的调控基因不仅存在于构巢曲霉中, 同样也存在于许多其它的丝状真菌如烟曲霉、黄曲霉、产黄青霉、橘青霉

基金项目: 重庆市科技攻关重点项目 (CSTC2009AB1029)

* 通信作者。E-mail: chhhu@swu.edu.cn

作者简介: 冯慧云 (1986 -), 女, 江西人, 硕士研究生, 主要从事微生物生物工程方面的研究。E-mail: fenghuiyun001@163.com

收稿日期: 2011-02-16; **修回日期:** 2011-03-22

中^[4, 8-10]。它们分别与构巢曲霉中的 *laeA* 基因存在不同程度的相似性,并且均能调控次级代谢产物的产生。在 GenBank 中使用序列搜索工具可以查找到许多假定的构巢曲霉 *laeA* 基因的同源基因,分布在不同的丝状真菌种属中(表 1)。这些与 *LaeA* 同源的蛋白序列都含有一个保守的 SAM 结合位点,其中产黄青霉全局调控因子 *pc-LaeA* 与构巢曲霉 *LaeA* 蛋白序列同源性为 75%,与烟曲霉 *LaeA* 蛋白序列同源性为 72%,而橘青霉 *LaeA* 蛋白与烟曲霉和构巢曲霉的同源性也高达 60%。

表 1 *laeA* 同源基因的菌种分布

Table 1 Species containing *laeA* gene analogue

Genus	Species	GenBank accession No.	Function
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus nidulans</i>	AY394722	known
<i>Neosartorya</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	AY422723	known
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	AY883016	known
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus parasiticus</i>	AY883019	known
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus clavatus</i>	NW_001517094	putative
<i>Neosartorya</i>	<i>Neosartorya fischeri</i>	NW_001509770	putative
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus terreus</i>	NT_165972	putative
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus sojae</i>	AY883017	putative
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus oryzae</i>	AB267276	putative
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus niger</i>	NT_166518	putative
<i>Penicillium</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	EU685842	known
<i>Penicillium</i>	<i>Penicillium citrinum</i>	GU647101	known
<i>Penicillium</i>	<i>Penicillium marneffei</i>	NW_002196662	putative
<i>Coccidioides</i>	<i>Coccidioides immitis</i>	NW_001509360	putative
<i>Coccidioides</i>	<i>Coccidioides posadasii</i>	ACFW01000030	putative
<i>Fusarium</i>	<i>Fusarium Sporotrichioides</i>	AF359360	putative
<i>Neurospora</i>	<i>Neurospora crassa</i>	NW_001849813	putative
<i>Talaromyces</i>	<i>Talaromyces stipitatus</i>	NW_002990113	putative
<i>Pyrenophora</i>	<i>Pyrenophora tritici-repentis</i>	NW_001939247	putative
<i>Monascus</i>	<i>Monascus pilosus</i>	DQ178028	putative
<i>Ajellomyces</i>	<i>Ajellomyces dermatitidis</i>	NW_003101659	putative
<i>Verticillium</i>	<i>Verticillium albo-atrum</i>	DS985222	putative
<i>Uncinocarpus</i>	<i>Uncinocarpus reesii</i>	NW_003052496	putative
<i>Paracocci</i> <i>-dioides</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	DS544812	putative

2 *LaeA* 对抗生素等次级代谢产物的调控作用

研究发现,*LaeA* 对真菌次级代谢产物合成酶的调控主要表现为转录激活。在 *A. nidulans* 中,*LaeA* 可上调异青霉素 N 合成酶基因 *ipnA* 的 mRNA 水平,从而提高了青霉素产量^[3]。在产黄青霉(*Penicilium*

chrysogenum) 中,编码青霉素生物合成酶的基因(*pcbAB*、*pcbC* 和 *penDE*)成簇存在,其表达直接受到产黄青霉全局性调控因子 *Pc-LaeA* 的调控^[9]。当 *laeA* 基因高表达时,*pcbC* 和 *penDE* 两个基因的表达水平同时上调,青霉素的单位产量提高;反之,*laeA* 基因沉默显著抑制了青霉素生物合成基因簇的表达以及青霉素的产生。但是,*laeA* 基因沉默对 *pcbC* 基因的转录抑制要明显大于 *penDE* 基因,这表明 *LaeA* 因子对基因的调控作用具有一定程度上的偏好性。

LaeA 不仅对内源性的次级代谢基因簇有调控作用,而且亦能调控外源次级代谢基因簇的表达。当 *A. nidulans* 的 *laeA* 基因在土曲霉中过表达时,洛伐他汀基因(*lovE* 和 *lovC*)表达水平显著提高,洛伐他汀的产量显著提升;而当 *A. terreus* 洛伐他汀基因簇在构巢曲霉中异源表达时, $\Delta laeA$ 导致 *lovE* 和 *lovC* 基因表达水平的下降,以及洛伐他汀中间代谢物莫那可林 J 的产量减少^[3]。*laeA* 基因的这种异源调控作用表明其在生物进化过程中的功能保守性。美伐他汀与洛伐他汀具有相似的生物合成基因簇结构和生物合成途径^[11-12],因此,美伐他汀的生物合成也有可能受到 *LaeA* 的调控。本课题组已经成功克隆得到橘青霉的全局性调控基因 *pci-laeA*,基因测序结果表明其基因序列与产黄青霉中报道的 *laeA* 基因具有 95% 的同源性,发酵研究显示其与美伐他汀的合成正相关^[10],其全局性调控功能和分子改良研究目前正在进行中。

LaeA 不仅对上述已知的主要次级代谢物有调控作用,而且调控其他未知代谢物的产生。Bok 等^[3]发现,通过对构巢曲霉 $\Delta laeA$ 突变菌株与野生型菌株的代谢产物进行 TLC 比较分析, $\Delta laeA$ 突变菌株中的菌体色素和其他多种未知代谢产物明显减少,同时伴随着另外两种未知代谢产物的增加。野生型 *laeA* 基因回补能够恢复 $\Delta laeA$ 突变菌株中这些代谢物的产量。Bok 等还进行了 *A. nidulans* 中 $\Delta laeA$ 、*OE::laeA* 和野生型 *A. nidulans* 菌株转录组芯片比较分析^[13],发现 *LaeA* 调控许多未知的次级代谢基因簇的表达,并鉴定了其中一个新的次级代谢基因簇及其编码的一个新的具有抗肿瘤活性的天然产物 terrequinoneA。Bouhired 等根据 *LaeA* 对次级代谢基因调控的基因簇位点特异性的特点,精确地确定了编码 terrequinoneA 的基因簇在染色体上的范围^[14],指出 terrequinoneA 基因簇共包含了 5 个

功能基因,并由此推测了 *terrequioneA* 的生物合成途径。

3 LaeA 对真菌毒素产生的调控作用

Bok 等(2004)发现 LaeA 影响柄曲霉素(Sterigmatocystin, ST)的生物合成及其基因的表达^[15]。ST 是一个聚酮类化合物,是由 *A. nidulans* 产生的一种致癌性真菌毒素,其生物合成基因也是成簇存在,并受途径特异性调控因子 AflR 的正调控^[16],*laeA* 基因的缺失($\Delta laeA$)导致 ST 生物合成酶基因 *stcU* 和调控基因 *aflR* 基因的表达均受到抑制,不产生次级代谢物 ST;然而,*laeA* 基因的过表达(OE::*laeA*)并不影响 *stcU* 基因的表达水平和 ST 的产量。相反,*aflR* 基因的过表达对 *laeA* 基因的表达具有反馈抑制作用,从而抑制真菌毒素 ST 的过量产生,可避免因真菌毒素过量而产生对真菌自身的毒性作用。这些结果表明 *laeA* 基因与 ST 基因簇调控之间存在一种独特的相互作用机制。Bok 等人发现 *laeA* 对 ST 基因簇的调控具有位点特异性^[7],只对 ST 基因簇内的基因有调控作用,而对位于基因簇周边的基因无影响;并且,LaA 不影响脯氨酸、硝酸盐代谢途径基因和孢子形成基因的转录水平,这说明 LaeA 在构巢曲霉中的主要作用是调控次级代谢产物的产生。

黄曲霉毒素 Aflatoxin (AF) 是由黄曲霉(*Aspergillus flavus*)或寄生曲霉(*Aspergillus parasiticus*)产生的一种重要的致癌性物质^[17]。*A. flavus* 中发现的 *laeA* 同源基因也同样调控 AF 的产生^[18],黄曲霉 *laeA* 基因的缺失导致真菌毒素 AF 的生物合成受阻,反之 *laeA* 基因的高表达则促进 AF 的产生。ST 是 AF 合成过程的中间代谢物,AF 的生物合成不仅同样受到途径特异性转录调控因子 AflR 的调控,同时还受另一个转录因子 AflS 的调控^[19]。通过比较 *laeA* 缺失突变和 *laeA* 高表达菌株中基因表达差异,发现 *A. flavus* 中的 LaeA 不仅正调控 *aflR* 的表达,而且对 *aflS* 和 AF 基因簇内部或周边的其他基因也有调控作用。

A. fumigatus 的毒性代谢产物 Gliotoxin 的生物合成受到途径特异性转录调控因子 GliZ 的正调控^[20],然而在 *laeA* 缺失突变菌株中,*gliZ* 基因的表达水平显著下降,同时 Gliotoxin 的生物合成基因 *gliP* 的转录水平和 Gliotoxin 产量也都显著减少^[20-21]。Perrinet 等人^[22]进行了 *A. fumigatus* 野生型和 *laeA* 缺失突变菌株转录组芯片比较分析,发现 LaeA 调控 943 个基因的转录,大约占全基因组的

10%,其中 13 个次级代谢基因簇受到 LaeA 的调控。

LaeA 在多种致病真菌中调控各种与致病性相关毒素的产生,从某种意义上来说是毒力因子的新型全局性调控因子。而许多真菌感染在临床治疗上并没有有效的方法,这一全局性调控基因的发现,使得它有可能成为致病真菌感染治疗药物开发的新靶标。

4 LaeA 对丝状真菌形态分化的调控作用

LaeA 作为一种全局性的调控因子,不仅体现在它对次级代谢的调控上,同时它还影响菌体形态分化过程。尽管 LaeA 不影响 *A. nidulans* 分生孢子的形成^[3],但是,LaA 调控其它真菌的形态分化过程。Bok 等(2005)发现 LaeA 不仅调控 *A. fumigatus* AF293 菌株的毒素的产生,而且影响 *A. fumigatus* 的分生孢子形态分化^[4]。在液体 GMM 培养基中,*A. fumigatus* AF293 菌株的 *laeA* 缺失突变菌株产生分生孢子梗和分生孢子的能力下降,*laeA* 基因的回补菌株恢复了正常孢子形成;*laeA* 缺失突变菌株的分生孢子代谢物减少,分生孢子表面突出物减少,对于乳胶微球的吸附力下降,与分生孢子发育相关的基因 *rodA*、*rodB* 和 *alb1* 的转录表达时间被延迟,但是 *rodA* 和 *alb1* 基因在 48 小时的表达显著上调。然而,Sugui 等(2007)研究发现 *laeA* 基因缺失对 *A. fumigatus* B-5233h 和 *A. fumigatus* AF293 两个菌株的分生孢子形态发育无影响,同时 *alb1* 基因表达却显著下调^[21]。这说明 LaeA 在不同来源的菌种中对形态发育的调控机制比较复杂。

在 *A. flavus* 中,LaA 也是菌核产生所必需的调控因子,*laeA* 基因的缺失或高表达可导致菌核的相应减少或增加^[18]。另外,菌核结构的数量维持和大小受到 *laeA* 基因拷贝数影响,多拷贝 *laeA* 菌株产生相对稳定的菌核数量和较大的菌核^[23]。在 *P. chrysogenum* 中,*laeA* 沉默导致分生孢子数减半,不能产生孢子色素^[9]。

5 LaeA 的全局调控作用机制

虽然已经证实 LaeA 是多种丝状真菌的全局性调控因子,但是 LaeA 作用的具体分子机制还不明确。随着研究的不断深入,初步证据表明 LaeA 是一个核蛋白甲基转移酶,可能通过改变基因簇所在的异染色质状态来调控基因的表达。绿色荧光蛋白标记研究表明了 LaeA 的细胞核定位,可能通过与

VeA 蛋白复合体结合进入细胞核^[3, 24]。

由已知的 *laeA* 序列分析可知,该基因含有一个保守的 SAM 结构域,SAM 的点突变菌株与 *laeA* 缺失突变菌株表型相同^[13],因此,它可能是一个甲基转移酶,修饰组蛋白或相关蛋白的甲基化水平。同时,*LaeA* 调控的次级代谢基因簇多数位于染色体亚端粒区^[22]。Fox 等通过染色质免疫共沉淀研究发现 *LaeA* 能够改变组蛋白 H3K9 甲基化水平,进而影响次级代谢物 ST 的产生^[25]。研究证实可以通过组蛋白修饰作用或表观遗传试剂来调控真菌次级代谢基因表达^[26-27],*A. nidulans* 组蛋白去乙酰化酶基因 *hdaA* 缺失突变导致 ST 和青霉素基因簇表达上调,而 *hdaA* 缺失突变可以部分弥补 *laeA* 缺失突变造成的青霉素产量减少。这表明 *laeA* 基因的调控机理和表观遗传修饰之间有可能存在着一定的联系。

真菌的次级代谢与形态分化是两个相互关联的过程,这两个过程在细胞内复杂的调控系统的控制下达到一种平衡,以适应环境变化,G-蛋白信号转导途径将这两个不同的过程统一起来。既然 *LaeA* 同时调控次级代谢和形态发育过程,那么它与信号转导途径是否存在相互作用呢? Bok 等^[3]发现在 *A. nidulans* 中 *LaeA* 受到 PkaA 和 RasA 两个信号转导途径蛋白的负调控,而后两者负调控次级代谢物的产生。因此,*LaeA* 可能介导了 G-蛋白信号转导途径对真菌次级代谢的调控。

LaeA 及其 SAM 结合位点在丝状真菌中具有很高的保守性,它对次级代谢产物基因簇的正调控作用,为丝状真菌理性遗传改造提供了一条重要的全新的途径;它对未知次级代谢产物基因簇的调控作用和对沉默基因的转录激活,使基于 *laeA* 基因的遗传操作成为寻找新型天然产物的新途径。而其具体的作用机制和调控网络尚需进一步的深入研究和发现。

参考文献

- [1] Shwab EK, Keller NP. Regulation of secondary metabolite production in filamentous ascomycetes. *Mycology Research*, 2008, 112(2): 225-230.
- [2] Keller NP, Turner G, Bennett JW. Fungal secondary metabolism-from biochemistry to genomics. *Nature Review Microbiology*, 2005, 3(12): 937-947.
- [3] Bok JW, Keller NP. *LaeA*, a regulator of secondary metabolism in *Aspergillus* spp. *Eukaryotic Cell*, 2004, 3(2): 527-535.
- [4] Bok JW, Balajee SA, Marr KA, Andes D, Nielsen KF, Frisvad JC, Keller NP. *LaeA*, a regulator of morphogenetic fungal virulence factors. *Eukaryotic Cell*, 2005, 4(9): 1574-1582.
- [5] Fernandes M, Keller NP, Adams TH. Sequence-specific binding by *Aspergillus nidulans* AflR, a C6 zinc cluster protein regulating mycotoxin biosynthesis. *Molecular Microbiology*, 1998, 28(6): 1355-1365.
- [6] Hamahata A, Takata Y, Gomi T. Probing the S-adenosylmethionine-binding site of rat guanidinoacetate methyltransferase: Effect of site-directed mutagenesis of residues that are conserved across mammalian non-nucleic acid methyltransferases. *Journal of Biochemistry*, 1996, 317(1): 141-145.
- [7] Bok JW, Noordermeer D, Kale SP, Keller NP. Secondary metabolic gene cluster silencing in *Aspergillus nidulans*. *Molecular Microbiology*, 2006, 61(6): 1636-1645.
- [8] Kale SP, Milde L, Keller NP, Bok J. Conservation of the aflatoxin regulatory protein *LaeA* in *Aspergillus flavus*. *Phytopathology*, 2007, 97(7): S55.
- [9] Kosalkova K, Garcia-Estrada C, Ullan RV, Godio RP, Feltre R, Teixeira F, Mauriz E, Martin JF. The global regulator *LaeA* controls penicillin biosynthesis, pigmentation and sporulation, but not roquefortine C synthesis in *Penicillium chrysogenum*. *Biochimie*, 2009, 91(2): 214-225.
- [10] Xing W, Deng C, Hu CH. Molecular cloning and characterization of the global regulator *LaeA* in *Penicillium citrinum*. *Biotechnology Letters*, 2010, 32(11): 1733-1737.
- [11] Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Letters*, 1976, 72(2): 323-326.
- [12] Abe Y, Suzuki T, Ono C, Iwamoto K, Hosobuchi M, Yoshikawa H. Molecular cloning and characterization of an ML-236B (compactin) biosynthetic gene cluster in *Penicillium citrinum*. *Molecular Genetics and Genomics*, 2002, 267(5): 636-646.
- [13] Bok JW, Hoffmeister D, Maggio-Hall LA, Murillo R, Glasner JD, Keller NP. Genomic mining for *Aspergillus* natural products. *Chemistry & Biology*, 2006, 13(1): 31-37.
- [14] Bouhired S, Weber M, Kempf-Sontag A, Keller NP, Hoffmeister D. Accurate prediction of the *Aspergillus nidulans* terrequinone gene cluster boundaries using the transcriptional regulator *LaeA*. *Fungal Genetics and Biology*, 2007, 44(11): 1134-1145.
- [15] Keller NP, Kantz NJ, Adams TH. *Aspergillus nidulans* *verA* is required for production of the mycotoxin sterigmatocystin. *Applied Environmental Microbiology*, 1994, 60(5): 1444-1450.
- [16] Dezotti NO, Zucchi TM. Identification of *Aspergillus*

- nidulans* genes essential for the accumulation of sterigmatocystin. *Fungal Genetics Biology*, 2001, 34(2): 93-105.
- [17] Payne GA, Brown MP. Genetics and physiology of aflatoxin biosynthesis. *Annual Review Phytopathology*, 1998, 36: 329-362.
- [18] Kale SP, Milde L, Trapp MK, Frisvad JC, Keller NP, Bok JW. Requirement of LaeA for secondary metabolism and sclerotial production in *Aspergillus flavus*. *Fungal Genetics and Biology*, 2008, 45(10): 1422-1429.
- [19] Georgianna DR, Payne GA. Genetic regulation of aflatoxin biosynthesis: from gene to genome. *Fungal Genetics and Biology*, 2009, 46(2): 113-125.
- [20] Bok JW, Chung D, Balajee SA, Marr KA, Andes D, Nielsen KF, Frisvad JC, Kirby KA, Keller NP. GliZ, a transcriptional regulator of gliotoxin biosynthesis, contributes to *Aspergillus fumigatus* virulence. *Infection and Immunity*, 2006, 74(12): 6761-6768.
- [21] Sugui JA, Pardo J, Chang YC, Mullbacher A, Zarembek KA, Galvez EM, Brinster L, Zerfas P, Gallin JJ, Simon MM, Kwon-Chung KJ. Role of LaeA in the regulation of *alb1*, *gliP*, conidial morphology, and virulence in *Aspergillus fumigatus*. *Eukaryot Cell*, 2007, 6(9): 1552-1561.
- [22] Perrin RM, Fedorova ND, Bok JW, Cramer RA, Wortman JR, Kim HS, Nierman WC, Keller NP. Transcriptional regulation of chemical diversity in *Aspergillus fumigatus* by LaeA. *PLoS Pathogens*, 2007, 3(4): e50.
- [23] Amaike S, Keller NP. Distinct roles for VeA and LaeA in development and pathogenesis of *Aspergillus flavus*. *Eukaryotic Cell*, 2009, 8(7): 1051-1060.
- [24] Bayram O, Krappmann S, Ni M. VelB/VeA/LaeA complex coordinates light signal with fungal development and secondary metabolism. *Science*, 2008, 320(5882): 1504-1506.
- [25] Fox EM, Howlett BJ. Secondary metabolism: regulation and role in fungal biology. *Current Opinion in Microbiology*, 2008, 11(6): 481-487.
- [26] Shwab EK, Bo JW, Tribus KM, Galehr J, Graessle S, Keller NP. Histone deacetylase activity regulates chemical diversity in *Aspergillus*. *Eukaryotic Cell*, 2007, 6(9): 1656-1664.
- [27] Lee I, Oh JH, Shwab EK, Dagenais TR, Andes D, Keller NP. HdaA, a class 2 histone deacetylase of *Aspergillus fumigatus*, affects germination and secondary metabolite production. *Fungal Genetics and Biology*, 2009, 46(10): 782-790.

Research advances in global regulator LaeA of filamentous fungi—A review

Huiyun Feng, Wei Xing, Changhua Hu*

College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400716, China

Abstract: Global regulators play an important role in secondary metabolite biosynthesis and morphological development in filamentous fungi. LaeA, a key global regulator in filamentous fungi was found in 2004, regulating the expression of a variety of fungal natural product gene clusters. Besides regulation of beneficial metabolism, fungal toxin biosynthesis and morphological developmental processes, *laeA* also contributed to activating the expression of cryptic gene clusters and resulted in generating novel secondary metabolites. Although the mechanism of LaeA on gene activation is still unclear, it has set the stage for understanding the fungal regulatory network and discovering new natural products. This review highlight its discovery, function and regulatory mechanism in filamentous fungi.

Keywords: global regulator, LaeA, filamentous fungi, secondary metabolism

(本文责编:王晋芳)

Supported by the Chongqing Key Science and Technology Research Program (CSTC2009AB1029)

* Corresponding author. E-mail: chhhu@swu.edu.cn

Received: 16 February 2011/ Revised: 22 March 2011