

研究报告

马尔尼菲篮状菌 Septin 基因家族鉴定及表达分析

张单^{#1}, 何涓^{#2}, 王仁巧³, 黄买银¹, 李玉叶^{*1}

1 昆明医科大学第一附属医院皮肤科, 云南 昆明 650032

2 昆明医科大学第二附属医院皮肤科, 云南 昆明 650032

3 云南大学 生命科学学院, 云南 昆明 650504

张单, 何涓, 王仁巧, 黄买银, 李玉叶. 马尔尼菲篮状菌 Septin 基因家族鉴定及表达分析[J]. 微生物学通报, 2024, 51(11): 4535-4544.

ZHANG Dan, HE Juan, WANG Renqiao, HUANG Maiyin, LI Yuye. Identification and expression analysis of the Septin gene family in *Talaromyces marneffe*[J]. Microbiology China, 2024, 51(11): 4535-4544.

摘要: 【背景】马尔尼菲篮状菌(*Talaromyces marneffe*)是重要的致死性病原真菌。【目的】探究 *T. marneffe* 隔膜蛋白 Septin 基因家族的基本特征和表达模式。【方法】通过生物信息学方法鉴定 *T. marneffe* Septin 基因家族成员, 并分析基因结构、理化性质、二级结构、三级结构和亚细胞定位, 同时通过实时荧光定量 PCR 技术分析 Septin 基因家族在 *T. marneffe* 菌丝相和酵母相不同时期的表达情况。【结果】共鉴定出 5 个 Septin 基因家族成员, 氨基酸长度在 346-575 aa 之间, 均具有 GTP-CDC 结合域, 均属于亲水性蛋白。亚细胞定位主要位于细胞核和线粒体基质。二级结构以 α 螺旋和无规则卷曲为主, 三级结构复杂。不同病原真菌核心 Septin 高度保守。*TmSep2* 和 *TmSep4* mRNA 表达量在酵母相较菌丝相明显升高, *TmSep5* mRNA 表达量在酵母相较菌丝相明显降低。*TmSep1* 和 *TmSep3* mRNA 表达量在酵母相较菌丝相略有上升, 但无显著差异。【结论】Septin 基因家族各基因在 *T. marneffe* 双相转换不同时期表达情况不同, 部分差异显著, 暗示其可能在 *T. marneffe* 双相形态转换和致病中发挥重要作用。本研究为进一步探究 Septin 在 *T. marneffe* 中发挥的功能及调控机制提供理论依据。

关键词: 马尔尼菲篮状菌; 隔膜蛋白; 生物信息学分析; 实时荧光定量 PCR; 基因表达

资助项目: 国家自然科学基金(82272356, 82260624); 云南省科技厅项目(202201AY070001-038); 云南省重点研发计划(202403AC100011); 云南省兴滇英才支持计划; 云南省教育厅科学研究基金(2023Y0812)

[#]对本文贡献相同

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82272356, 82260624), the Science and Technology Project of Yunnan Province Science and Technology Department (202201AY070001-038), the Key Research and Development Program of Yunnan Province (202403AC100011), the Xingdian Talents Support Project of Yunnan Province, and the Scientific Research Fund of Education Department of Yunnan Province (2023Y0812).

[#]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author. E-mail: yyeli2000@126.com

Received: 2024-03-17; Accepted: 2024-05-05; Published online: 2024-07-30

Identification and expression analysis of the Septin gene family in *Talaromyces marneffe*

ZHANG Dan^{#1}, HE Juan^{#2}, WANG Renqiao³, HUANG Maiyin¹, LI Yuye^{*1}

1 Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China

2 Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China

3 School of Life Sciences, Yunnan University, Kunming 650504, Yunnan, China

Abstract: [Background] *Talaromyces marneffe* is an important lethal pathogenic fungus. [Objective] To investigate the basic characteristics and expression patterns of the Septin gene family in *T. marneffe*. [Methods] In this study, bioinformatics methods were used to identify the members of the Septin gene family in *T. marneffe* and analyze gene structure, physicochemical properties, secondary and tertiary structure, and subcellular localization. Additionally, real-time fluorescence quantitative PCR was employed to analyze the expression of the Septin gene family in the mycelial phases and yeast phases, respectively. [Results] This paper identified 5 members of the Septin gene family, with amino acid lengths ranging from 346 to 575 aa. All members possess GTP-CDC binding domains and are hydrophilic proteins. Subcellular localization was mainly located in the cell nucleus and mitochondrial matrix. The secondary structure is mainly composed of α -helices and random coils, with a complex tertiary structure. The core Septin is highly conserved among different pathogenic fungi. The mRNA expression levels of *TmSep2* and *TmSep4* were significantly higher in the yeast phase compared to the mycelial phase, while the mRNA expression level of *TmSep5* was significantly lower. The mRNA expression levels of *TmSep1* and *TmSep3* showed a slight increase in the yeast phase compared to the mycelial phase but without significant differences. [Conclusion] The expression of Septin genes varies in different phases of *T. marneffe* during the dimorphic transition, with some significant differences, which implies the potential roles of Septin in the dimorphic transition and pathogenesis of *T. marneffe*. This study provides a theoretical basis for further exploration of the functions and regulatory mechanisms of Septin in *T. marneffe*.

Keywords: *Talaromyces marneffe*; Septin; bioinformatics analysis; RT-qPCR; gene expression

1956年在越南首次从竹鼠中分离出马尔尼菲篮状菌(*Talaromyces marneffe*)^[1]。*T. marneffe*是一种温度依赖的双相真菌, 25 °C为菌丝相, 可产生分生孢子, 在37 °C或进入人体后转变为致病的酵母相, 双相形态转换是致病的重要条件^[2]。马尔尼菲篮状菌病是由*T. marneffe*感染引起, 常发生于免疫功能缺陷或受损者, 主要

分布于中国南方和东南亚国家^[2-5]。马尔尼菲篮状菌病发病隐匿, 临床表现复杂, 治疗棘手, 死亡率高^[6]。近年来随着人口流动频繁和艾滋病患者增加等因素, *T. marneffe*感染人数也随之增加, 并且流行范围呈现扩大趋势^[7]。目前研究认为*T. marneffe*致病的分子机制与其双相转换过程密切相关, 但机制尚未阐明。

Septin 属于 GTP 酶超家族, 广泛存在于除植物以外的真核生物中^[8]。目前研究表明, Septin 在酵母出芽、微管蛋白网络的动态平衡、T 细胞增殖分化和病原体感染过程等均发挥重要的调控作用, 还与某些肿瘤和神经系统疾病的发生发展密切相关^[9]。在病原真菌中, Septin 不仅影响菌株的生长发育和致病力, 而且对部分真菌形态的影响可受温度影响, 在 *T. marneffei* 尚无相关研究报道。

本研究通过生物信息学手段探究 *T. marneffei* Septin 基因家族的基本特征, 同时利用实时荧光定量 PCR (real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR) 技术检测 Septin 基因家族各基因在 *T. marneffei* 双相转换不同时相的表达水平, 为进一步明确 Septin 在 *T. marneffei* 中发挥的功能及调控机制提供依据, 从分子水平对 *T. marneffei* 进行更深入的解析, 为防治马尔尼菲篮状菌病提供潜在的靶点和治疗策略。

1 材料与方法

1.1 材料

T. marneffei 野生株 ATCC 18224 保存于昆明医科大学科技成果孵化中心 P2 实验室。

沙氏固体培养基(g/L): 蛋白胨 10.0, 葡萄糖 40.0, 琼脂 15.0。

反转录试剂盒 PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser (Perfect Real Time), 宝日生物技术(北京)有限公司; 荧光定量试剂盒 Roche LightCycler® 480 SYBR Green I Master, Roche 公司; RNA 提取试剂盒 RaPure Total RNA Micro Kit, 广州美基生物科技有限公司。荧光定量 PCR 仪, Roche 公司; 核酸蛋白测定仪, 北京凯奥科技发展有限公司。

1.2 马尔尼菲篮状菌 Septin 基因家族的鉴定

以酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*) S288C

Septin 基因家族 7 个成员(*Cdc3*、*Cdc10*、*Cdc11*、*Cdc12*、*Spr3*、*Spr28*、*Shs1/Sep7*)的氨基酸序列为探针^[10-12], 与马尔尼菲篮状菌数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=441960>)在线进行 BLASTp 比对, 同时在数据库 Gene 中输入“septin”进行查找, 获得 *T. marneffei* 基因组候选 septin。再利用 Pfam 数据库(<http://pfam-legacy.xfam.org>)对候选的蛋白序列进行保守结构域分析, 将含有 Septin 保守结构域的序列确定为 *T. marneffei* Septin 基因家族。

1.3 Septin 基因家族的生物信息学分析

采用 InterPro (<https://www.ebi.ac.uk/interpro>) 在线工具分析 Septin 基因家族保守结构域特征。采用 ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam>) 分析 Septin 蛋白的理化性质, 包括分子量、等电点、不稳定性指数、脂肪系数和总平均亲水性等参数。采用 SOPMA (https://npsa-prabi.ibcp.fr/cgi-bin/npsa_automat.pl?page=npsa%20_sopma.html) 预测 Septin 蛋白的二级结构。采用 SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org>) 预测 Septin 蛋白的三级结构。采用 ProtComp v9.0 (<http://www.softberry.com/berry.phtml?topic=protcompanion&group=programs&subgroup=proloc>) 预测亚细胞定位。

在 NCBI 中下载酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、构巢曲霉(*Aspergillus nidulans*)、灰葡萄孢菌(*Botrytis Cinerea*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)和新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)的 Septin 基因家族氨基酸序列, 使用 MEGA 11.0 软件对所有序列进行 ClustalW 多重比对, 并用邻接法构建系统发育树, bootstrap 重复 1 000 次。

1.4 菌株 ATCC 18224 RNA 的提取及反转录

将菌株 ATCC 18224 接种于沙氏固体培养基上, 分别置于 25 °C 和 37 °C 培养箱培养 7 d 形成菌丝相和酵母相, 确保无杂菌污染。分别刮

取适量酵母相和菌丝相的 *T. marneffei* 置于无菌 EP 管中,使用 RNA 提取试剂盒提取 RNA, RNA 样本经核酸蛋白测定仪检测质量和浓度均达标后使用反转录试剂盒进行 cDNA 反转录,成功反转录的 cDNA 样本分装置于 -20 °C 冰箱保存备用。

1.5 马尔尼菲篮状菌 Septin 基因家族的表达模式

以 *Actin1* 基因作为内参基因,通过 RT-qPCR 法检测 Septin 基因家族各基因在 *T. marneffei* 菌丝相和酵母相不同时相的表达情况,使用 Primer 6 设计各基因引物并由生工生物工程(上海)股份有限公司合成(表 1)。利用荧光定量 PCR 仪,使用配套荧光定量试剂盒按照说明书进行 RT-qPCR 反应。RT-qPCR 反应体系(20 μ L): cDNA 0.5 μ L, 2 \times SYBR Green I Master 6 μ L, 引物 F/R (10 μ mol/L)各 1 μ L, ddH₂O 11.5 μ L。RT-qPCR 反应条件: 95 °C 5 min; 95 °C 10 s, 58 °C 10 s, 72 °C 15 s, 45 个循环。每个样品均设有 3 个生物学重复,使用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t}方法计算相对表达量,通过 SPSS 22.0 进行差异显著性分析,并用 GraphPad Prism 绘制图表。

2 结果与分析

2.1 马尔尼菲篮状菌 Septin 基因家族的组成

共鉴定出 5 个 Septin 基因家族成员,外显子数量为 2-7 个,氨基酸长度在 346-575 aa 之

表 1 实时荧光定量 PCR 引物

Table 1 Primers used in RT-qPCR

基因名称	引物序列
Gene name	Primer sequence (5'→3')
<i>TmSep1</i>	F: GCCTACCTCCGCAAGGAAGCTTA R: TGTCGCTCTTCCAAGGTCAAGG
<i>TmSep2</i>	F: GGTTCTGCTGTTGTTGCTTCT R: AGTCGCAGTGGTCCTCATTCTC
<i>TmSep3</i>	F: GGTCTCATGCCATTCGCCATTG R: TCCAACAACGCCATCAACACTC
<i>TmSep4</i>	F: GCACTCCTTGAAGCCTCTTGAC R: TGGTTCTCGGCAATGGTCTCTT
<i>TmSep5</i>	F: TCCTGATGCTCTTCCCTCCTCT R: GCGACTTGTTCTCTCCACCAA
<i>Actin1</i>	F: TGTCGGTGATGAGGCACAGTCT R: AGAAGGCAGGAGCGTTGAAGGT

间,由小到大依次命名为 *TmSep1*、*TmSep2*、*TmSep3*、*TmSep4*、*TmSep5* (表 2)。

2.2 Septin 基因家族的生物信息学分析结果

2.2.1 系统进化分析

在系统发育树中,大多数序列形成一个进化支, *T. marneffei* 的 *TmSep1*、*TmSep2*、*TmSep3*、*TmSep4* 与不同病原真菌的核心 Septin (CDC3、CDC10、CDC11 和 CDC12)聚于该进化支,具有较高的可靠性,推测不同病原真菌核心 Septin 在进化上呈现高度的保守性;而 *TmSep5* 构成另一个进化支,其基因功能有待进一步探究。马尔尼菲篮状菌中没有与酿酒酵母 SPR3、SPR28、SHS1 和白色念珠菌 SPR3、SEP7 同源的 Septin (图 1)。

表 2 马尔尼菲篮状菌 Septin 基因家族信息

Table 2 The information of Septin gene family in *Talaromyces marneffei*

基因名称	基因号	蛋白质登录号	基因长度	氨基酸长度	外显子数量
Gene name	Gene symbol	Protein accession number	Gene length (bp)	Amino acid length (aa)	Exon count
<i>TmSep1</i>	PMAA_046150	XP_002151795.1	1 787	346	6
<i>TmSep2</i>	PMAA_081970	XP_002147700.1	1 958	382	7
<i>TmSep3</i>	PMAA_079790	XP_002147469.1	2 275	385	6
<i>TmSep4</i>	PMAA_091210	XP_002148657.1	2 519	464	4
<i>TmSep5</i>	PMAA_002680	XP_002152413.1	2 193	575	2

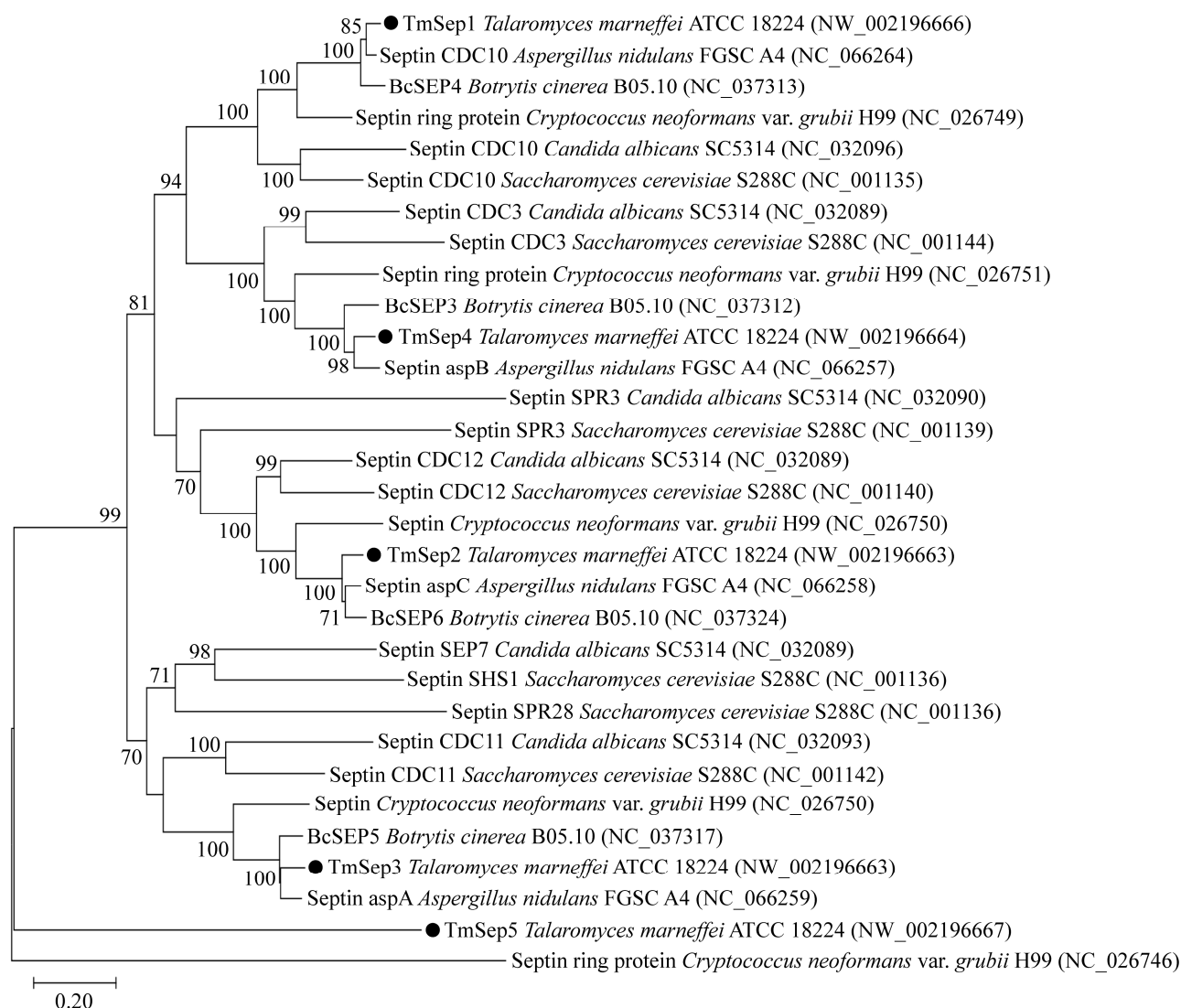


图 1 基于不同真菌 Septin 基因家族的氨基酸序列构建的系统发育树 黑点代表马尔尼菲篮状菌 Septin 基因家族成员; 括号内为蛋白质的 GenBank 登录号; 标尺表示进化距离; 每个分支节点上的数字表示对对应分支的 bootstrap 支持度百分比

Figure 1 Phylogenetic tree constructed based on amino acid sequences of Septin gene family from different fungi. Black spots represent members of the Septin family in *T. marneffei*; The numbers in parentheses are the GenBank accession numbers for the proteins; The scale bar represents evolutionary distance; The numbers at each branching node indicate the corresponding bootstrap support percentage for that branch.

2.2.2 结构特征

典型 septin 具有以下结构特征: (1) 编码的蛋白质分子量约为 30–65 kDa; (2) 包含 GTP 酶域所特有的 3 个保守序列: G1、G3、G4 基序(motif), G1 基序(Gxxxx GK[S/T])高度保守,

G3 基序(DxxG)中度保守, G4 基序(xKxD)严谨保守; (3) N 端为多元区域, C 端为螺旋卷曲结构, 两端序列均差异很大^[13]。通过 InterPro 对 *T. marneffei* Septin 基因家族 5 个成员的保守结构域进行分析发现, 均具有 GTP-CDC 结合域

(G1、G3、G4 motif), C 端序列差异较大但存在的位置相对保守(图 2)。

2.2.3 理化性质

马尔尼菲篮状菌 5 个 Septin 蛋白理论分子质量大小在 39.26–64.03 kDa 之间, 分子质量最小的是 TmSep1, 最大的是 TmSep5。理论等电点范围为 5.06–8.79, 其中 TmSep3、TmSep5 的 pI 分别为 5.06、5.54, 属于酸性蛋白质; TmSep1、

TmSep4 的 pI 分别为 7.70、7.20, 属于中性蛋白质; TmSep2 的 pI 为 8.79, 属于碱性蛋白质。脂肪族指数范围为 68.59–90.42, 总平均亲水性均为负值, 表明均属于亲水性蛋白(表 3)。

2.2.4 二级结构和亚细胞定位

马尔尼菲篮状菌 Septin 基因家族蛋白的二级结构包含 α 螺旋、 β 转角、延伸链和无规则卷曲这 4 种结构。其中 TmSep1、TmSep2、TmSep3



图 2 马尔尼菲篮状菌 Septin 的氨基酸序列比对

Figure 2 The amino acid sequences alignment of Septin in *Talaromyces marneffei*.

表 3 马尔尼菲篮状菌 Septin 的理化性质

Table 3 Physicalchemical properties of Septin in *Talaromyces marneffei*

蛋白名称 Protein name	分子质量 Molecular weight (kDa)	等电点 Isoelectric point (pI)	不稳定性指数 Instability index	脂肪族指数 Aliphatic index	总平均亲水性 Total average hydrophilicity
TmSep1	39.26	7.70	45.50	85.87	-0.443
TmSep2	44.06	8.79	54.45	77.15	-0.728
TmSep3	43.72	5.06	49.05	90.42	-0.539
TmSep4	52.85	7.20	39.63	76.23	-0.695
TmSep5	64.03	5.54	66.24	68.59	-0.789

和 TmSep4 的二级结构主要由 α 螺旋组成, 无规则卷曲次之; TmSep5 的二级结构主要由无规则卷曲组成, α 螺旋次之。亚细胞定位分析发现, TmSep1、TmSep2、TmSep4 和 TmSep5 定位于细胞核, TmSep3 定位于线粒体基质(表 4)。

2.2.5 三级结构

马尔尼菲篮状菌 Septin 蛋白具有较复杂的三级结构, 其中 TmSep2、TmSep3、TmSep4 三级结构较相似(图 3), 其差异主要是各个基因所编码的氨基酸数目、长度、多肽链位置及二级结构在空间折叠的不同共同导致, 蛋白的三级结构与其在细胞中相应的生物学功能

密切相关。

2.3 Septin 基因家族的表达模式分析结果

结果表明 Septin 基因家族各基因在 *T. marneffei* 菌丝相和酵母相不同时期相中均有表达, TmSep2、TmSep4 和 TmSep5 在 *T. marneffei* 双相转换不同时期相的表达量差异显著, TmSep1 和 TmSep3 无显著差异。其中, TmSep2 和 TmSep4 mRNA 表达量在酵母相均较菌丝相明显升高($P < 0.0001$), TmSep5 mRNA 表达量在酵母相较菌丝相明显降低($P < 0.0001$)。TmSep1 和 TmSep3 mRNA 表达量在酵母相较菌丝相略有上升, 但无显著差异($P > 0.05$) (图 4)。

表 4 马尔尼菲篮状菌 Septin 的二级结构特征和亚细胞定位

Table 4 Secondary structure features and subcellular localization of Septin in *Talaromyces marneffei*

蛋白名称 Protein name	α 螺旋 Alpha helix (%)	无规则卷曲 Random coil (%)	延伸链 Extended strand (%)	β 转角 Beta turn (%)	亚细胞定位 Subcellular localization
TmSep1	41.91	37.86	16.18	4.05	细胞核 Nuclues
TmSep2	49.21	32.98	13.35	4.45	细胞核 Nuclues
TmSep3	48.83	34.55	11.95	4.68	线粒体基质 Mitochondrial matrix
TmSep4	46.12	38.58	11.21	4.09	细胞核 Nuclues
TmSep5	27.48	62.09	8.35	2.09	细胞核 Nuclues

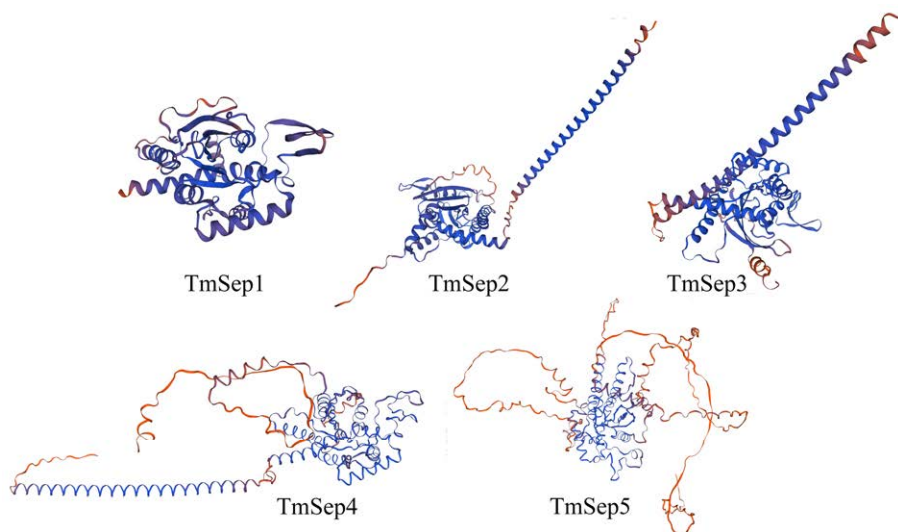


图 3 马尔尼菲篮状菌 Septin 的三维模型

Figure 3 Three-dimensional model of Septin in *Talaromyces marneffei*.

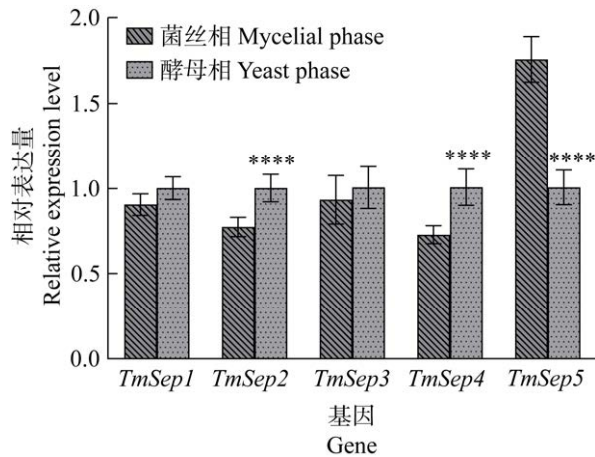


图4 马尔尼菲篮状菌 Septin 基因家族的表达模式
Figure 4 Expression pattern of Septin gene family in *Talaromyces marneffei*. ****: $P < 0.0001$.

3 讨论

1971年首次发现 Septin 在酿酒酵母中参与调控酵母细胞分裂周期^[14]。不同生物中 Septin 基因的数量差异很大。例如,家蚕微粒子虫 Septin 基因家族成员有3个^[15],皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)有5个^[16],酿酒酵母有7个^[10-12],人类则有13个^[17]。

Septin 核心结构都包括3个区域:保守的中央 GTP 结合域、可与磷脂酰肌醇结合的碱性氨基酸区和 Septin 独有元件结构域, N 端序列富含脯氨酸, C 端为卷曲螺旋结构, 两端序列在不同蛋白中差异较大^[9]。Septin 的基本单元是 17–32 nm 长的非极性异寡聚体, 通过在质膜上端到端退火聚合成更大的细丝, 进而形成高阶结构, 如环状和网状结构, 进而影响细胞分裂、膜重塑和细胞骨架动力学等过程^[18]。因此, Septin 被认为是除微丝、微管和中间纤维以外的细胞骨架重要组分。

目前 Septin 在病原真菌生长发育和致病中发挥的重要作用已有大量报道。灰葡萄孢菌有4个 Septin 基因家族成员, Septin 基因缺失会导

致菌丝分隔形成受阻、菌核不能形成、产孢减少和致病力显著降低, Septin 各组分以不同的组装形式在胞内重聚和解散, 共同调控灰葡萄孢菌生长发育及侵染结构形成^[19]。构巢曲霉 $\Delta aspA$ 、 $\Delta aspB$ 和 $\Delta aspC$ 突变株表现为芽管出现较早且增多、分枝增加、间隔延迟和分生孢子梗紊乱^[20-21]。白色念珠菌 $\Delta cdc10$ 和 $\Delta cdc11$ 突变株毒力显著降低, 虽然感染突变株的小鼠肾脏有较高的真菌负荷, 但表现为非侵入性真菌肿块, 组织穿透性低, 小鼠无明显的疾病症状^[22]。 $\Delta cdc10$ 菌株在 30 °C 时大部分呈野生型, 但在 37 °C 时细胞开始增大伸长, 常端对端呈假菌丝状, 随着温度升高逐渐形成棒状结构; $\Delta cdc11$ 菌株在 42 °C 呈圆形细胞, 一般不会出现伸长的芽^[23]。新生隐球菌 $\Delta Cdc3$ 和 $\Delta Cdc12$ 突变株表现为在 25 °C 可存活, 但在 37 °C 不能增殖, 毒力显著降低^[24]。皮炎芽生菌是芽生菌病的病原菌, 属于热二态真菌, 可在 22 °C 霉菌相和 37 °C 酵母相之间转变, RNA 干扰 *CDC3*、*CDC10* 或 *CDC12* 的菌株在 37 °C 和 22 °C 均存在形态和生长异常, 但无耐热性缺陷, 能够在霉菌相和酵母相之间转化^[16]。综上所述, Septin 在不同真菌中发挥不同的功能。在大多数病原真菌, 缺失 Septin 基因导致菌株分隔延迟、分生孢子紊乱和致病力降低, 而且 Septin 对部分真菌形态的影响可能受到温度的影响。在双相真菌中, Septin 与形态和温度之间的关系尚未完全阐明。

4 结论

本研究鉴定出 *T. marneffei* 有5个 Septin 基因家族成员, 外显子数量为 2–7 个, 氨基酸长度在 346–575 aa 之间, 均具有 GTP-CDC 结合域, 均属于亲水性蛋白。TmSep1、TmSep2、TmSep4、TmSep5 亚细胞定位于细胞核, TmSep3 定位于线粒体基质。二级结构以 α 螺旋

和无规则卷曲为主，三级结构复杂。系统发育树表明不同病原真菌核心 Septin 高度保守。Septin 基因家族各基因在 *T. marneffei* 双相转换不同时相表达情况不同，部分差异显著，暗示其可能在 *T. marneffei* 双相形态转换和致病中发挥重要作用。与其他基因不同，*TmSep5* mRNA 表达量在酵母相较菌丝相明显降低，暗示 *TmSep5* 可能在 *T. marneffei* 酵母相具有不同的生物学功能和调控机制。Septin 基因家族每个成员都有自己特定的功能，为详细阐明其在 *T. marneffei* 中发挥的功能及调控机制，还需要后续进一步深入研究。

REFERENCES

- [1] CAPPONI M, SEGRETAIN G, SUREAU P. Penicilloles from *Rhizomys sinensis*[J]. Bulletin De La Societe De Pathologie Exotique et De Ses Filiales, 1956, 49(3): 418-421.
- [2] CAO CW, XI LY, CHATURVEDI V. Talaromycosis (penicilliosis) due to *Talaromyces (Penicillium) marneffei*: insights into the clinical trends of a major fungal disease 60 years after the discovery of the pathogen[J]. Mycopathologia, 2019, 184(6): 709-720.
- [3] GUO J, NING XQ, DING JY, ZHENG YQ, SHI NN, WU FY, LIN YK, SHIH HP, TING HT, LIANG G, LU XC, KONG JL, WANG K, LU YB, FU YJ, HU R, LI TM, PAN KS, LI XY, HUANG CY, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies underlie disseminated *Talaromyces marneffei* infections[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2020, 217(12): e20190502.
- [4] WONG SCY, SRIDHAR S, NGAN AHY, CHEN JHK, POON RWS, LAU SKP, WOO PCY. Fatal *Talaromyces marneffei* infection in a patient with autoimmune hepatitis[J]. Mycopathologia, 2018, 183(3): 615-618.
- [5] PAN ML, QIU Y, ZENG W, TANG SD, WEI X, ZHANG JQ. Disseminated *Talaromyces marneffei* infection presenting as multiple intestinal perforations and diffuse hepatic granulomatous inflammation in an infant with STAT3 mutation: a case report[J]. BMC Infectious Diseases, 2020, 20(1): 394.
- [6] 卢焕, 黎彦君, 秦英梅, 黄金萍, 欧汝志, 李雪琴, 林健燕. 艾滋病合并中枢性马尔尼菲篮状菌病临床特征[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(6): 674-679.
- [7] LU H, LI YJ, QIN YM, HUANG JP, OU RZ, LI XQ, LIN JY. Clinical characteristics of acquired immunodeficiency syndrome complicated with *Talaromyces marneffei* infection of central nervous system[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2023, 22(6): 674-679 (in Chinese).
- [8] ZHENG JD, GUI XE, CAO Q, YANG RR, YAN YJ, DENG LP, LIO J. A clinical study of acquired immunodeficiency syndrome associated *Penicillium marneffei* infection from a non-endemic area in China[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130376.
- [9] WEIRICH CS, ERZBERGER JP, BARRAL Y. The septin family of GTPases: architecture and dynamics[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2008, 9: 478-489.
- [10] 张家静, 杨洋, 刘莹, 郭晓汐, 郝倩, 虞姣姣, 张新宇, 徐天瑞, 安输. Septin 蛋白的生理功能及其对相关疾病发生发展的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(8): 1392-1401.
- [11] ZHANG JJ, YANG Y, LIU Y, GUO XX, HAO Q, YU JJ, ZHANG XY, XU TR, AN S. The physiological function of septin protein family and its effects on the occurrence and development of septin-associated diseases[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2018, 40(8): 1392-1401 (in Chinese).
- [12] FARES H, GOETSCH L, PRINGLE JR. Identification of a developmentally regulated septin and involvement of the septins in spore formation in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. The Journal of Cell Biology, 1996, 132(3): 399-411.
- [13] MINO A, TANAKA K, KAMEI T, UMIKAWA M, FUJIWARA T, TAKAI Y. Shs1p: a novel member of septin that interacts with Spa2p, involved in polarized growth in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998, 251(3): 732-736.
- [14] de VIRGILIO C, DeMARINI DJ, PRINGLE JR. *SPR28*, a sixth member of the septin gene family in *Saccharomyces cerevisiae* that is expressed specifically in sporulating cells[J]. Microbiology, 1996, 142(Pt 10): 2897-2905.
- [15] 龙凤, 王擎, 朱行, 王建霞, 申坤, 刘宁, 郝志敏, 董金泉. 玉米大斑病菌 Septin 基因家族的鉴定与表达模式分析[J]. 中国农业科学, 2020, 53(24): 5017-5026.
- [16] LONG F, WANG Q, ZHU H, WANG JX, SHEN S, LIU N, HAO ZM, DONG JG. Identification and expression

- pattern analysis of Septin gene family of *Setosphaeria turcica*[J]. *Scientia Agricultura Sinica*, 2020, 53(24): 5017-5026 (in Chinese).
- [14] HARTWELL L. Genetic control of the cell division cycle in yeast: IV. Genes controlling bud emergence and cytokinesis[J]. *Experimental Cell Research*, 1971, 69(2): 265-276.
- [15] 黄俊. 家蚕微粒子虫 NbSeptins 蛋白的鉴定及其特征分析[D]. 重庆: 西南大学硕士学位论文, 2019.
HUANG J. Identification and characteristic analysis of NbSeptins from *Nosema bombycis*[D]. Chongqing: Master's Thesis of Southwest University, 2019 (in Chinese).
- [16] MARTY AJ, GAUTHIER GM. *Blastomyces dermatitidis* septins *CDC3*, *CDC10*, and *CDC12* impact the morphology of yeast and hyphae, but are not required for the phase transition[J]. *Medical Mycology*, 2013, 51(1): 93-102.
- [17] NEUBAUER K, ZIEGER B. The mammalian septin interactome[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2017, 5: 3.
- [18] WOODS BL, GLADFELTER AS. The state of the septin cytoskeleton from assembly to function[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2021, 68: 105-112.
- [19] 冯会强. 灰葡萄孢菌隔膜蛋白 septin 的生物学功能解析[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2017.
- FENG HQ. Biological function analysis of septin protein in *Botrytis cinerea*[D]. Changchun: Master's Thesis of Jilin University, 2017 (in Chinese).
- [20] LINDSEY R, COWDEN S, HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ Y, MOMANY M. Septins AspA and AspC are important for normal development and limit the emergence of new growth foci in the multicellular fungus *Aspergillus nidulans*[J]. *Eukaryotic Cell*, 2010, 9(1): 155-163.
- [21] HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ Y, HASTINGS S, MOMANY M. The septin AspB in *Aspergillus nidulans* forms bars and filaments and plays roles in growth emergence and conidiation[J]. *Eukaryotic Cell*, 2012, 11(3): 311-323.
- [22] WARENDA AJ, KAUFFMAN S, SHERRILL TP, BECKER JM, KONOPKA JB. *Candida albicans* septin mutants are defective for invasive growth and virulence[J]. *Infection and Immunity*, 2003, 71(7): 4045-4051.
- [23] WARENDA AJ, KONOPKA JB. Septin function in *Candida albicans* morphogenesis[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2002, 13(8): 2732-2746.
- [24] KOZUBOWSKI L, HEITMAN J. Septins enforce morphogenetic events during sexual reproduction and contribute to virulence of *Cryptococcus neoformans*[J]. *Molecular Microbiology*, 2010, 75(3): 658-675.