

F1Fo ATP合酶作为抗真菌药物靶点的研究进展

陈余洋, 樊卫杰, 李佳艺, 陈映汐, 周浩

西南医科大学基础医学院, 四川 泸州

收稿日期: 2023年11月28日; 录用日期: 2024年3月7日; 发布日期: 2024年3月18日

摘要

近年来, 随着肿瘤化疗、免疫抑制剂及广谱抗菌药物的广泛使用, 侵袭性真菌感染的发病率和死亡率在全球呈明显上升趋势, 真菌感染已成为严重威胁公共卫生健康的病原体之一。2022年世界卫生组织(WHO)公布的真菌重点病原体清单, 也进一步强调了真菌对人类的危害已经达到了危机点, 必须引起全球范围内的高度重视。目前临床抗真菌药物种类有限、随之耐药性的产生, 因此, 寻找新的抗真菌药物靶点尤为重要。F1Fo ATP合酶, 作为药物理想分子靶标, 一直以来都是研究的热点。随着F1Fo ATP合酶亚基作用机制明了, 表明F1Fo ATP合酶作为抗真菌药物靶点的巨大潜力。在此, 我们收集整理近年来关于F1Fo ATP合酶的研究成果, 从ATP合酶的各亚基展开, 进而阐述各亚基的结构功能以及机制, 综述各亚基作为靶点的潜在可能性, 为抗真菌药物靶点的研究提供参考。

关键词

侵袭性真菌, F1Fo ATP合酶, 药物靶点, 抗真菌药物, 亚基

Progress of F1Fo ATP Synthase as an Antifungal Drug Target

Yuyang Chen, Weijie Fan, Jiayi Li, Yingxi Chen, Hao Zhou

School of Basic Medical Science, Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

Received: Nov. 28th, 2023; accepted: Mar. 7th, 2024; published: Mar. 18th, 2024

Abstract

In recent years, with the widespread use of tumor chemotherapy, immunosuppressants and broad-spectrum antimicrobial drugs, the morbidity and mortality of invasive fungal infections have shown a significant upward trend globally, and fungal infections have become one of the pathogens that pose a serious threat to public health. The list of fungal priority pathogens published by the World Health Organization (WHO) in 2022 has also further emphasized the fact that the

danger of fungi to human beings has reached a crisis point and must be given high priority globally. The limited availability of clinical antifungal drugs and the consequent emergence of drug resistance have made the search for new antifungal drug targets particularly important, and F1Fo ATP synthase, as an ideal molecular target for drug discovery, has long been a hot research topic. With the clarification of the mechanism of action of the F1Fo ATP synthase subunit, it has been shown that F1Fo ATP synthase has great potential as an antifungal drug target. Here, we collect and organize the research results on F1Fo ATP synthase in recent years, start from the subunits of ATP synthase, and then elaborate the structure, function, and mechanism of each subunit, and review the potential of each subunit as a target, so as to provide a reference for the research of antifungal drug targets.

Keywords

Invasive Fungi, F1Fo ATP Synthase, Drug Targets, Antifungal Drugs, Subunits

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着重症感染、恶性肿瘤、骨髓造血干细胞和实体器官移植及艾滋病的增多，广谱抗生素、放化疗、免疫抑制剂的大量应用，导致机体菌群失调，免疫系统受损。侵袭性真菌感染在全球范围的发生也随之增加，严重的真菌感染对本就免疫低下的人群来说无疑是一场生死攸关的考验。目前，临床常用抗真菌药物主要包括：氮唑类、多烯类、棘白菌素类及嘧啶类，且均存在不同的不良反应[1] [2]。根据 WHO 世界卫生组织发布的“重点真菌病原体”清单，真菌病原体对以上四类抗真菌药的耐药性也在上升。并且，由于抗真菌药物的耐药率上升及现有抗真菌药物在使用过程中的局限性，新的抗真菌药物的开发迫在眉睫[3] [4] [5] [6] [7]。由于真菌系真核生物，同人类关系密切，开发有效且无毒的抗真菌药物非常困难。因此，寻找新的药物作用靶点，对新药的研发和抗真菌治疗具有重要意义。

2. ATP 合酶

ATP 合酶，也称 F1Fo-ATP 合成酶，存在于几乎所有的生物细胞中，其主要存在于线粒体、囊泡膜和细胞膜上，参与细胞能量代谢，并可以缓解细胞能量紊乱，从而在细胞内的活性中发挥重要作用[8]。线粒体通过氧化磷酸化产生 ATP 供给机体能量，而线粒体 ATP 合酶是这一步骤的关键酶，该酶复合物由 17 个不同亚基组成，分为水溶性 F₁ 部分和膜嵌入式 F₀ 部分。在真菌中，酵母菌线粒体内的 ATP 合酶由 17 个不同的亚基组成，分为水溶性 F₁ 部分和膜嵌入式 F₀ 部分。突出膜外的 F₁ 部分由 α 、 β 、 γ 、 δ 和 ϵ 5 种亚基组成，而 F₀ 部分则包括亚基 b、OSCP (寡霉素敏感性赋予蛋白)、d、e、f、g、h、i/j、k，以及线粒体的亚基 6、8、9。同时，酵母菌线粒体中还含有 INH、STF1 和 STF2 三种抑制剂复合物[9]。编码线粒体 ATP 合酶结构亚基的基因发生突变或者参与调控其生物合成和组装的基因发生突变均会引起线粒体疾病[10]。真菌 F1Fo ATP 合酶与人类的 F1Fo ATP 合酶高度同源，氨基酸序列高度保守，但结构上具有特异性，有望作为抗真菌药物作用的新靶点。本文将对真菌 F1Fo ATP 合酶各亚基的研究进展做如下综述。

2.1. F1 亲水部分

水溶性 F1 区段位于基质中，由 α 、 β 、 γ 、 δ 和 ϵ 5 种亚基组成。

2.1.1. α 亚基

α 亚基是 F1Fo ATP 合酶中极其关键的亚基之一, 它和 β 亚基组合形成的 6 聚体($\alpha_3\beta_3$)是氧化磷酸化的催化位点[11], 与线粒体功能密切相关。因此, α 亚基结构、功能的完整性对细胞内 ATP 的合成至关重要。国内外研究发现 α 亚基参与致病菌株对宿主感染过程的多种机制能, α 亚基可能是菌株致病必不可少的[11] [12] [13]。

ATP1, 是真菌 F1Fo ATP 合酶 α 亚基的编码基因, 研究发现其与人类的 F1Fo ATP 合酶编码基因序列存在显著差异, 提示其极有可能成为新型抗真菌药物作用靶点。进一步研究发现, 尽管二者基因序列存在着显著差异, 但翻译修饰后的氨基酸序列高度保守, 同源性较高, 这为 α 亚基的研究带来了枷锁。随着分子生物学技术的迅猛发展, 有研究发现在棉花线粒体基因组中有两个编辑位点 C1292 和 C415 对 ATP 合酶的 α 和 β 亚基之间的相互作用很重要, 与 ATP 合成相关[14] [15]。后续的研究中能否在转录的过程中有针对性的抑制关键 RNA 的合成, 以达到抑制真菌的效果, 是研究者们关注的重要方向。

2.1.2. β 亚基

β 亚基不仅是 F1Fo ATP 合酶的重要组成部分, 也是 ATP 合酶重要的催化靶点。目前, 国内研究发现, 在白念珠菌中 β 亚基通过调节碳源代谢对抗吞噬细胞杀伤作用, 揭露了 F1Fo ATP 合酶 β 亚基参与白念株菌对宿主的感染过程以及其作用机制, 为进一步筛选能够作用与 β 亚基的抗真菌药物提供了理论依据[16] [17] [18]。但遗憾的是, β 亚基在真菌和哺乳动物中高度同源, 其结构和功能存在着相似性, 以该靶点作为抗真药物的筛选存在困难。已有研究报告通过高通量筛选(High Throughput Screening, HTS)与基于靶蛋白结构的虚拟筛选(Structure-Based Virtual Screening, SBVS), 获得一种 β 亚基小分子抑制剂 S2-13, 这是一种新结构、新机制的抗真菌化合物, 对白念珠菌属具有广泛活性, 但其对白念珠菌和哺乳动物细胞的选择性较低, 细胞毒性不容忽视[19]。总的来说, 尽管 S2-13-1 具有较大的毒性, 但因其良好的抗真菌活性, 有良好的应用前景, 为将来进一步筛选高选择 β 亚基小分子抑制剂提供了实践基础。

2.1.3. δ 亚基

δ 亚基作为 ATP 合酶中心茎(连接 F1 催化结构域和 Fo 翻译结构域)三大组成之一, 在偶联质子跨膜转运和 ATP 的合成中发挥着重要作用。研究发现 δ 亚基是白念株菌感染所必须的, 其通过影响相关毒力因子和相关代谢途径的下调, 降低菌株的毒力水平, 但却不影响胞内 ATP 的水平, 这为 δ 亚基作为潜在治疗靶点提供了理论依据[20] [21]。已有研究通过基于受体生物大分子结构的虚拟筛选出一种可显著抑制 δ 亚基的化合物 S1 (JNU-SM919, $C_{26}H_{29}ClN_4O_2S$), 即一种 N-苯基哌嗪-1-甲磺酰胺的化合物。在小鼠实验中, S1 可以显著抑制致死性白念株菌的感染[20]。遗憾的是, 研究并未延申到人体临床实验, 无法得知这种靶向药物可能存在的风险和不良反应, 但值得肯定, 小鼠实验的成功, 预示着未来临床上 δ 亚基作为治疗靶点的可能性。

2.1.4. ϵ 亚基

ϵ 亚基是 ATP 合酶中心茎的一部分, 但该亚基功能尚不完全清楚[10]。研究发现, 在酵母中 ϵ 亚基的缺失, 可以导致 ATP 合酶活性和 F1 结构域的稳定性降低。总的来说, ϵ 亚基可能在真核生物 ATP 合酶 F1 结构域的组装发挥着重要作用[22]。此外, 也有研究发现 ϵ 亚基似乎可以在哺乳动物 ATP 合酶中协助疏水性亚基 c 同 F1 结构域相结合[23]。尽管 ϵ 亚基的研究层出不穷, 但以其作为抗真菌靶点药物的研究却几乎没有, 主要原因是哺乳动物 ϵ 亚基与酵母菌 ϵ 亚基高度同源、功能等效[24]。

2.2. Fo 疏水部分

Fo 区域嵌入线粒体内膜, 包括由核基因编码的亚基 b、OSCP(寡霉素敏感性相关蛋白)、d、e、f、g、h、i/j、k、INH、STF1 和 STF2, 以及线粒体基因编码的亚基 6、8、9。

2.2.1. INH

INH (ATPase Inhibitor)是一种天然的抑制剂蛋白,与稳定因子 STF1 (stabilizing factors 1)和 STF2 (stabilizing factors 2)以 F1-ATP 酶的等摩尔比例组成抑制剂复合物[25],在 ATP 酶活性的调节中直接发挥作用。INH 的苯丙氨酸-17 到苯丙氨酸-28 的区域作用于 F1 结构对抑制酶活性至关重要,可抑制 ATP 水解,但不抑制 ATP 合成[26]。国外研究报告,酵母菌 INH 的缺失,导致 ATP 酶活性异常增高,随后出现酶活性失控,异常 DNA 的产生,细胞的凋亡[27]。相关研究表明,哺乳动物细胞中 INH 同源物——IFI,可以抑制酵母细胞 ATP 合酶的活性,但 INH 不能抑制哺乳动物 ATP 合酶[28]。STF1 和 STF2 作为稳定因子可以增强 INH 的抑制作用,STF2 蛋白与 Fo 部分结合,并帮助 INH 或 STF1 蛋白固定在 F1 亚基上。若缺乏 STF2,INH 无法有效与 ATP 合酶在线粒体膜断电时有效结合,使酶部分激活,导致线粒体膜的脆弱性或质子通透性[29],且 STF1 和 STF2 蛋白在哺乳动物线粒体中没有同源物。这就为我们提供了一个思路:INH 和其稳定因子能否作为 ATP 合酶的药物靶点,高选择性的杀灭真菌,而对机体不造成伤害。并且已有研究在秀丽隐杆线虫中发现了可转运至酵母线粒体的类似于 INH 的蛋白质,MAI-2 [30]。

2.2.2. 亚基 ij

亚基 ij 是由核基因 ATP18 编码的一个含有 59 个氨基酸残基的两亲性多肽,是真菌 ATP 合酶特有的亚基之一[31]。亚基 ij 参与酶二聚体的逐步组装并促进新合成的亚基并入 ATP 合酶[32]。研究发现,白念珠菌缺失 ATP18 基因后,毒力、侵袭力和肝肾毒性下降,酵母相向菌丝相的转化也下降,对氧化应激的敏感性增高,细胞壁的结构和功能也有受损,这些变化在白念珠菌致病性降低中起关键作用[33]。亚基 ij 是真菌特有的亚基,因此有望成为抗真菌药物新的靶点。

2.2.3. OSCP

寡霉素敏感相关蛋白(Oligomycin Sensitivity-Conferring Protein, OSCP),作为一个柔韧的枢纽连接 F1 头部与外周茎部,防止催化头与 Fo 的空转。OSCP 是 ATP 合酶催化和质子转运片段稳定的相互作用的核心。有研究表明 OSCP 稳定 ATP 合酶 Fo 和 F1 的连接,OSCP 的 N 端与 F1 相互作用,C 末端与 Fo 连接,抑制 OSCP 后,真菌 ATP 合酶 Fo 和 F1 连接的稳定性下降,可能会降低 ATP 合成/分解速率,对宿主的病情进展有益。此外有研究发现,OSCP 是雌二醇及雌激素衍生物的特异靶点,以抑制线粒体 ATP 合酶的活动[34];此外将酵母线粒体 ATP 合酶的 OSCP 替换成小鼠的 OSCP 后,ATP 合酶对寡霉素的敏感性增高。OSCP 在真核生物中高度保守,成为药物抗真菌靶点的可行性较低,但是否能作为真菌病毒治疗方法的靶点有待后续研究。

2.2.4. 亚基 e/g

亚基 e,由核基因 ATP21 编码,是一种内膜蛋白,其疏水性的 N 端可以锚定在膜上,而亲水性的 C 端则游离膜间[35]。亚基 g,则由核基因 ATP20 编码,可以和亚基 e 形成异二聚体,在 ATP 合酶二聚体形成中起重要作用[36]。研究已证实,所有亚基 e 和亚基 g 的蛋白家族成员都含有一个保守 GXXXG 基因序列,其中 G 代表甘氨酸,X 代表任何疏水性的氨基酸残基,其通常存在于跨膜片段中(即 N 端),可以介导蛋白质-蛋白质相互作用(亚基 e-N 端 GXXXG 的突变可以导致亚基 g 水平的显著降低)。目前,关于亚基 e-N 端的功能的研究越发清晰——其 N 端疏水区(膜锚定区)的存在是稳定亚基 g、亚基 k 和维持线粒体 DNA 所必需的。但 N 端的膜锚定区在亚基 e 的同源物中显示出高度的氨基酸保守性,这意味着单独以 N 端高保守的 GXXXG 基因序列为靶点的抗真菌药物很难成功。亚基 e-C 端亲水区分为卷曲的螺旋区和末端的 C 极端,但对其功能研究却不清楚。尽管有研究发现,螺旋区对卷曲线圈结构的形成有着重要的潜力作用,但由于其高度保守,故很难成为药物靶点。有趣的是,约 40 个氨基酸残基所形成的 C

极端区域虽然也具有保守性,但其与哺乳动物或果蝇亚基 ϵ 几乎没有同源性[37]。这为亚基 ϵ 的靶向抗真菌药的筛选带来了可能。

2.3. 调节因子

F1Fo ATP 合酶的组装除了各种亚基的参与,还有调节因子的参与。

INAC (Inner Membrane Assembly Complex), 内膜组装复合体, 可以同亚基 c_{10} 环结合构成外周茎, 还可以和由 F1 结构域、外周柄、亚基 6、亚基 8 以及分子伴侣 ATP10、ATP23 组成的组装中间体结合。INAC 功能的丧失导致 F1 结构域与膜积分 Fo 部分分离,故 INAC 可以促进外周茎的形成及其组装成 ATP 合酶[10]。已有研究发现, INAC 和 HSP70 的失活阻断 ATP 合酶的形成, 这表明这两种蛋白分子在 F1 结构域与外周茎的连接中起着部分重叠但至关重要的作用。相关研究已证实, INAC 由 INA17 和 INA22 两种多肽组成, 且目前为止, 并未在人体细胞中发现同源物。有研究发现, 缺乏 Ina22 会影响酵母菌的呼吸生长, 因此是呼吸生长所需的线粒体蛋白; Ina22 会显著降低 ATP 合酶对寡霉素的敏感性, 因此是正确组装功能性 F1Fo-ATP 合酶所必需的[38]。同时, 研究表明 Ina17 是一种线粒体蛋白, 是一种被预测的前序, 其显示出与 Ina22 结合形成的 F1Fo-ATP 合酶呈选择性关联。虽然 Ina17 和 Ina22 的明显同源性仅在真菌界被发现, 但在人体线粒体中发现了许多不同的 F1 部分组装中间体, 这表明具有类似功能的蛋白质可以帮助哺乳动物 F1Fo-ATP 合酶的组装。INAC 能否成为抗真菌药物作为靶点, 影响线粒体 ATP 合酶, 有待后续深入研究。

3. 展望

近年来, 随着广谱抗生素、皮质激素和免疫抑制剂的广泛应用, 化疗和器官移植的增加, 艾滋病的流行, 侵袭性真菌感染发生率呈逐年上升趋势。目前临床上真菌的治疗主要还是依赖于氟康唑、两性霉素 B 等一系列经典药物, 但其耐药性已经日益严重。因此, 寻找新的药物作用靶点对抗真菌治疗具有重要意义。

目前, 靶向 F1Fo ATP 合酶抗真菌药物作用靶点展示出了巨大潜力。ATP 合酶为多亚基复合体, 白念珠菌有 18 个亚基, 而人类则有 16 个亚基, 故白念珠菌与人类的 F1Fo ATP 合酶结构差异明显, 具有特异性, 极有可能作为抗真菌药物作用的新靶点。尽管真菌和人类基因的编码序列存在显著差异, 但由于 ATP 合酶的整体结构在真菌到哺乳动物中相对保守、高度同源, 故针对 ATP 合酶靶向药物的研究存在着桎梏。研究发现, 部分亚基(如 i_j 亚基)和 Fo 相关蛋白调控因子(Stf1p 和 Stf2p)为真菌所特有的, 尚未通过结构生物学或生化手段在哺乳动物中鉴定出其同源物。那能否以这些特有的结构为靶点, 选择性地抑制真菌 F1Fo ATP 合酶呢? 首先需要明确的是, 靶向药物的研制, 除了需要满足高选择性、高效性, 还需要考量靶点在宿主内替代途径等多方因素。已有的研究表明, 并不是所有的这些特有结构都有成为靶向药物的潜力。尽管这些特有结构存在着高选择性, 但部分结构机制的深入发现无法满足其高效性。目前越来越多研究揭露 F1Fo ATP 合酶具体作用机制, 但尚无文献报道 F1Fo ATP 合酶或其亚基作为抗真菌药物作用靶点。究其原因, F1Fo ATP 合酶的复杂性、结构和功能的信息不足、导致靶向药无法兼顾高选择性和高效性。那如何筛选出这种高效性、高选择性的理想靶向药呢? 目前抗真菌药物的发现主要仍然是通过筛选天然产物库或合成小分子库, 但该方法成本高、周期长且常得到具有相似骨架的化合物, 限制了其发展。已有研究通过高通量筛选与基于靶蛋白结构的虚拟筛选的优势, 进行基于白念珠菌 F1Fo ATP 合酶亚基结构的虚拟筛选与活性验证, 筛选出广谱抗菌作用的小分子抑制剂并进行结构优化, 可以得到一种靶向亚基有效、广谱的小分子抑制剂。尽管这种小分子抑制剂可能成为具有良好临床使用前景的抗菌药物, 但由于 F1Fo ATP 合酶在细菌、真菌和哺乳动物中是进化保守的, 这种新结构、新机制的抗真菌化合物往往存在着严重细胞毒性风险。目前功能亚基(如 β 、 δ)的小分子抑制剂已经证明了其显著

广谱抗菌效果,但由于其风险性,还处于临床前研究阶段,只在小鼠体内进行了试验。随着高分辨率电镜、冷冻电镜等技术的进步,真菌 F1Fo ATP 合酶结构的研究也越发清晰。虽然真菌 ATP 合酶和哺乳动物高度同源,但研究发现,某些亚基(如 e 亚基) N 端或 C 端存在保守的氨基酸序列,且在真菌中高度同源,并未在哺乳动物中发现同源物。

尽管目前尚无文献报道 F1Fo ATP 合酶或其亚基作为抗真菌药物作用靶点,但我们相信 ATP 合酶的靶向药具有良好的临床应用前景。相信随着各亚基机制和结构的透彻研究,相关靶向药物也会如雨后春笋般涌现。

基金项目

2023 年四川省大学生创新创业训练计划项目(S202310632147, S202310632156)。

参考文献

- [1] 邢文慧, 喻红梅, 房政钰, 龚宁波, 吕扬. 氮唑类抗真菌药物多晶型与共晶研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(5): 649-655.
- [2] 曾芳芳, 刘颖. 棘白菌素类抗真菌药不良反应文献分析[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2023, 44(2): 123-126.
- [3] 徐贝雪, 刘泉波. 抗真菌药物临床应用及研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(14): 2435-2440.
- [4] 覃启剑, 房文霞. 真菌感染防控及真菌细胞壁靶标的研究进展[J]. 广西科学院学报, 2023, 39(3): 213-222.
- [5] 郭颖强, 张玉勤, 苟世宁. 抗真菌药物临床应用机制及发展趋势[J]. 中国食用医学, 2010, 5(35): 235-236.
- [6] 张兴. γ -AA 模拟肽抗真菌活性评价及作用机制研究和其他研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 西南大学, 2023.
- [7] 柴双. 基于 FDA 不良事件报告系统对五种三唑类抗真菌药物的安全性评价[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [8] 杨光影, 赵彤, 田静涵, 翁俊, 曾小美. 酵母线粒体 ATP 合酶生物合成及组装机制研究进展[J]. 菌物学报, 2018, 37(11): 1424-1440.
- [9] Lai, Y., Zhang, Y., Zhou, S., Xu, J., Du, Z., Feng, Z., et al. (2023) Structure of The human ATP Synthase. *Molecular Cell*, **83**, 2137-2147.E4. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.04.029>
- [10] Artika, I.M. (2019) Current Understanding of Structure, Function and Biogenesis of Yeast Mitochondrial ATP Synthase. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **51**, 315-328. <https://doi.org/10.1007/s10863-019-09809-4>
- [11] 吴昊天. ATP1 基因在白念珠菌致病力中的作用及其机制的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2018.
- [12] Li, S., Liu, Y., Weng, L., Zhao, Y., et al. (2023) The FF-ATP Synthase α Subunit of *Candida albicans* Induces Inflammatory Responses by Controlling Amino Acid Catabolism. *Virulence*, **14**, Article ID: 2190645. <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2190645>
- [13] Abdulghani, M., Telang, S., Desai, M., Kadam, S., et al. (2023) Opaque Cell-Specific Proteome of *Candida albicans* ATCC 10231. *Medical Mycology*, **61**, myad062. <https://doi.org/10.1093/mmy/myad062>
- [14] He, P., Xiao, G., Liu, H., Zhang, L., Zhao, L., et al. (2018) Two Pivotal RNA Editing Sites in the Mitochondrial *atp1m*RNA Are Required for ATP Synthase to Produce Sufficient ATP for Cotton Fiber Cell Elongation. *New Phytologist*, **218**, 167-182. <https://doi.org/10.1111/nph.14999>
- [15] Chateigner-Boutin, A.L. and Small, I. (2011) Organellar RNA Editing. *WIREs RNA*, **2**, 493-506. <https://doi.org/10.1002/wrna.72>
- [16] 唐川燕. 基于白念珠菌 F1Fo-ATP 合酶 β 亚基结构的小分子虚拟筛选与活性验证[D]: [硕士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2022.
- [17] 李水秀. 白念珠菌 F1Fo-ATP 合酶 β 亚基参与小鼠致死性感染及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2018.
- [18] Li, S.X., Wu, H.T., Liu, Y.T., Jiang, Y.Y., Zhang, Y.S., Liu, W.D., et al. (2018) The F1Fo-ATP Synthase β Subunit Is Required for *Candida albicans* Pathogenicity Due to Its Role in Carbon Flexibility. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 1025. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01025>
- [19] Neupane, P., Bhujy, S., Thapa, N. and Bhattarai, H.K. (2019) ATP Synthase: Structure, Function and Inhibition. *Bio-*

- molecular Concepts*, **10**, 1-10. <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0001>
- [20] 李水秀, 张宏. F₁F₀-ATP 合酶 δ 亚基对白念珠菌致病以及通过调节多阶段致病因子的机制研究[C]//中国菌物学会. 中国菌物学会 2018 年学术年会论文汇编. 2018: 1.
- [21] Reinders, J., Wagner, K., Zahedi, R.P., Stojanovski, D., Eyrich, B., *et al.* (2007) Profiling Phosphoproteins of Yeast Mitochondria Reveals a Role of Phosphorylation in Assembly of the ATP Synthase. *Molecular & Cellular Proteomics*, **6**, 1896-1906. <https://doi.org/10.1074/mcp.M700098-MCP200>
- [22] Mayr, J.A., Havlíčková, V., Zimmermann, F., Magler, I., Kaplanová, V., Jesina, P., *et al.* (2010) Mitochondrial ATP Synthase Deficiency Due to a Mutation in the ATP5E Gene for the F₁ Epsilon Subunit. *Human Molecular Genetics*, **19**, 3430-3439. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq254>
- [23] Havlíčková, V., Kaplanová, V., Nůsková, H., Drahota, Z. and Houstek, J. (2010) Knockdown of F₁ Epsilon Subunit Decreases Mitochondrial Content of ATP Synthase and Leads to Accumulation of Subunit c. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Bioenergetics*, **1797**, 1124-1129. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.12.009>
- [24] Lai-Zhang, J. and Mueller, D.M. (2000) Complementation of Deletion Mutants in the Genes Encoding the F₁-ATPase by Expression of the Corresponding Bovine Subunits in Yeast *S. cerevisiae*. *European Journal of Biochemistry*, **267**, 2409-2418. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01253.x>
- [25] Yoshida, Y., Sato, T., Hashimoto, T., Ichikawa, N., Nakai, S., *et al.* (1990) Isolation of a Gene for a Regulatory 15-kDa Subunit of Mitochondrial F₁F₀-ATPase and Construction of Mutant Yeast Lacking the Protein. *European Journal of Biochemistry*, **192**, 49-53. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1990.tb19193.x>
- [26] Ichikawa, N., Karaki, A., Kawabata, M., Ushida, S., Mizushima, M. and Hashimoto, T. (2001) The Region from Phenylalanine-17 to Phenylalanine-28 of a Yeast Mitochondrial ATPase Inhibitor Is Essential for Its ATPase Inhibitory Activity. *The Journal of Biochemistry*, **130**, 687-693. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003035>
- [27] Dienhart, M., Pfeiffer, K., Schagger, H. and Stuart, R.A. (2002) Formation of the Yeast F₁F₀-ATP Synthase Dimeric Complex Does Not Require the ATPase Inhibitor Protein, Inh1. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 39289-39295. <https://doi.org/10.1074/jbc.M205720200>
- [28] Faccenda, D. and Campanella, M. (2012) Molecular Regulation of the Mitochondrial F₁F₀-ATPsynthase: Physiological and Pathological Significance of the Inhibitory Factor 1 (IF₁). *International Journal of Cell Biology*, **2012**, Article ID: 367934. <https://doi.org/10.1155/2012/367934>
- [29] Hashimoto, T., Yoshida, Y. and Tagawa, K. (1990) Simultaneous Bindings of ATPase Inhibitor and 9K Protein to F₁F₀-ATPase in the Presence of 15K Protein in Yeast Mitochondria. *The Journal of Biochemistry*, **108**, 17-20. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123154>
- [30] Ichikawa, N., Ando, C. and Fumino, M. (2006) *Caenorhabditis elegans* MAI-1 Protein, Which Is Similar to Mitochondrial ATPase Inhibitor (IF₁), Can Inhibit Yeast F₀F₁-ATPase but Cannot Be Transported to Yeast Mitochondria. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **38**, 93-99. <https://doi.org/10.1007/s10863-006-9009-2>
- [31] Vaillier, J., Arselin, G., Graves, P.V., Camougrand, N. and Velours, J. (1999) Isolation of Supernumerary Yeast ATP Synthase Subunits e and i. Characterization of Subunit i and Disruption of Its Structural Gene ATP18. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 543-548. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.1.543>
- [32] Wagner, K., Perschil, I., Fichter, C.D. and van der Laan, M. (2010) Stepwise Assembly of Dimeric F₁F₀-ATP Synthase in Mitochondria Involves the Small F₀-Subunits k and i. *Molecular Biology of the Cell*, **21**, 1435-1643. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-12-1023>
- [33] 吕妍. 白念珠菌 F₁F₀-ATP 合酶 i/j 亚基和 k 亚基在小鼠致死性感染中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2020.
- [34] 范海鸣, 刘艳霞. 线粒体 ATP 合酶中寡霉素敏感相关蛋白的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(9): 641-643.
- [35] Everard-Gigot, V., Dunn, C.D., Dolan, B.M., Brunner, S., Jensen, R.E. and Stuart, R.A. (2005) Functional Analysis of Subunit e of the F₁F₀-ATP Synthase of the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*: Importance of the N-Terminal Membrane anchor Region. *Eukaryotic Cell*, **4**, 346-355. <https://doi.org/10.1128/EC.4.2.346-355.2005>
- [36] Wagner, K., Rehling, P., Sanjuán Szklarz, L.K., *et al.* (2009) Mitochondrial F₁F₀-ATP Synthase: The Small Subunits e and g Associate with Monomeric Complexes to Trigger Dimerization. *Journal of Molecular Biology*, **392**, 855-861. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.07.059>
- [37] Hong, S. and Pedersen, P.L. (2003) Subunit E of mitochondrial ATP Synthase: A Bioinformatic Analysis Reveals a Phosphopeptide Binding Motif Supporting a Multifunctional Regulatory Role and Identifies a Related Human Brain Protein with the Same Motif. *Proteins*, **51**, 155-161. <https://doi.org/10.1002/prot.10318>
- [38] Lytovchenko, O., Naumenko, N., Oeljeklaus, S., Schmidt, B., von der Malsburg, K., Deckers, M., *et al.* (2014) The INA Complex Facilitates Assembly of the Peripheral Stalk of the Mitochondrial F₁F₀-ATP Synthase. *The EMBO Journal*, **33**, 1624-1638. <https://doi.org/10.15252/embj.201488076>