

# 镰刀菌单端孢霉烯族毒素的生物合成及分子调控研究进展

张素玮<sup>1</sup>, 王艳玲<sup>2</sup>, 薛华丽<sup>3</sup>, 毕 阳<sup>1,\*</sup>

(1. 甘肃农业大学食品科学与工程学院, 甘肃 兰州 730070; 2. 兰州理工大学生命科学与工程学院, 甘肃 兰州 730050;  
3. 甘肃农业大学理学院, 甘肃 兰州 730070)

**摘要:** 单端孢霉烯族毒素主要是由镰刀菌属等丝状真菌产生的一类有毒的次级代谢产物, 对人类和动物的健康造成威胁。本文对镰刀菌单端孢霉烯族毒素的生物合成基因、生物合成途径及编码酶、分子调控分别进行了阐释, 其中生物合成至少涉及到3个基因家族, 分别为Tri5基因簇、Tri1~Tri16基因簇和Tri101基因簇, 包括编码单端孢霉二烯合酶的Tri5, 编码P450单加氧酶的Tri4、Tri11和Tri13, 编码转录调控因子的Tri6和Tri10, 编码乙酰基转移酶的Tri7、Tri3、Tri16和Tri101, 编码酯酶的Tri8, 编码羟化酶的Tri1, 编码毒素输出泵的Tri12。生物合成起始于反式法尼基焦磷酸环化形成单端孢霉二烯, 再经过一系列的加氧、异构化、环化和酯化反应, 最终形成不同结构的毒素, 毒素形成的差异主要是由代谢途径和基因差异决定的。生物合成除了受TRI6和TRI10特异的转录调控因子调控之外, 还受到与外界环境相关的全局性调控因子Pac和VeA的调控。本文旨在为食品、饲料等农产品的毒素防控、毒素脱除提供理论依据。

**关键词:** 真菌毒素; 镰刀菌; 单端孢霉烯族毒素; 生物合成途径; 食品安全

## Advances in Biosynthesis and Regulation of *Fusarium* Trichothecenes

ZHANG Wenwei<sup>1</sup>, WANG Yanling<sup>2</sup>, XUE Huali<sup>3</sup>, BI Yang<sup>1,\*</sup>

(1. College of Food Science and Engineering, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China;  
2. School of Life Science and Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China;  
3. College of Science, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China)

**Abstract:** Trichothecenes are a large family of toxic secondary metabolites mainly produced by the *Fusarium* genus, which threaten human and animal health. In this article, the genes, pathways, enzymes, and regulatory mechanisms for the biosynthesis of trichothecenes are summarized. The biosynthetic enzymes and direct regulatory proteins of trichothecenes are encoded by at least 3 gene clusters: *Tri5*, *Tri1-Tir16* and *Tri101*, including *Tri5* encoding trichodiene synthase, *Tri4*, *Tri11* and *Tri13* encoding cytochrome P450 monooxygenases, *Tri6* and *Tri10* encoding a regulatory protein, *Tri7*, *Tri3*, *Tri16* and *Tri101* encoding acetyltransferases, *Tri8* encoding deacetylase, *Tri1* encoding hydroxylase, and *Tri12* encoding a trichothecene efflux pump. The biosynthesis of trichothecenes begins with the cyclization of *trans*-farnesyl pyrophosphate to form trichodiene, followed by oxygenation, isomerization, cyclation and esterification to eventually form toxins with different structures. The types of toxins mainly determined by metabolic pathways and genetic differences. The biosynthetic pathways are regulated by not only specific transcription factors such as TRI6 and TRI10 but also global regulatory factors such as Pac and VeA related to the external environment. This review aims to provide a theoretical basis for the prevention, control and detoxification of mycotoxins in food and feed.

**Keywords:** mycotoxins; *Fusarium*; trichothecenes; biosynthetic pathway; food safety

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20180305-056

中图分类号: TS201.6

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2019) 05-0267-09

收稿日期: 2018-03-05

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(31560486; 31760494); 甘肃农业大学盛彤笙科技创新基金项目(GSAU-STS-1529)

第一作者简介: 张素玮(1984—)(ORCID: 0000-0002-7157-6096), 男, 高级实验师, 硕士, 研究方向为食品微生物、采后生物学与技术。E-mail: zhangww@gasu.edu.cn

\*通信作者简介: 毕阳(1962—)(ORCID: 0000-0002-0269-4814), 男, 教授, 博士, 研究方向为采后生物学与技术。

E-mail: biyang@gasu.edu.cn

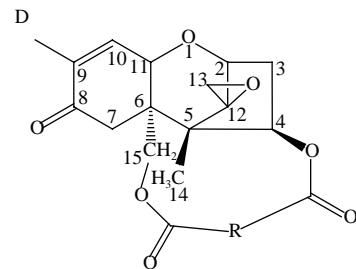
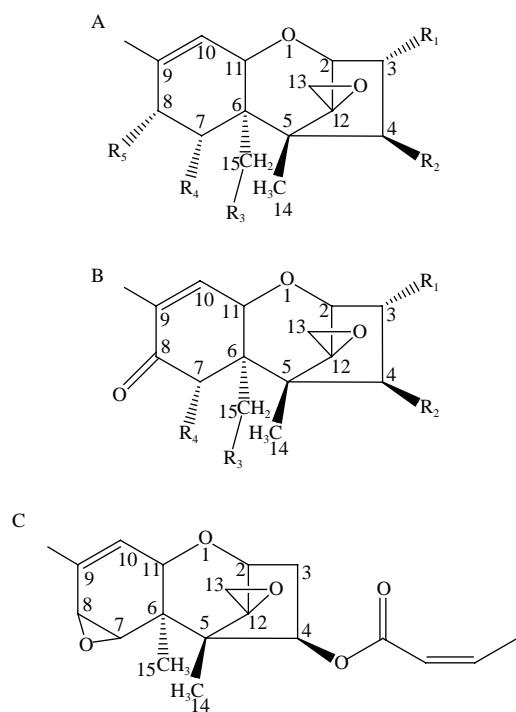
引文格式:

张素玮, 王艳玲, 薛华丽, 等. 镰刀菌单端孢霉烯族毒素的生物合成及分子调控研究进展[J]. 食品科学, 2019, 40(5):

267-275. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20180305-056. <http://www.spkx.net.cn>

ZHANG Wenwei, WANG Yanling, XUE Huali, et al. Advances in biosynthesis and regulation of *Fusarium* trichothecenes[J]. Food Science, 2019, 40(5): 267-275. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20180305-056. <http://www.spkx.net.cn>

单端孢霉烯族毒素是由镰刀菌属 (*Fusarium*)、单端孢霉属 (*Trichtheium*)、漆斑霉属 (*Myrothecium*)、葡萄穗霉属 (*Stachybotrys*) 等丝状真菌产生的有毒的次级代谢产物<sup>[1]</sup>, 其不仅广泛存在于小麦、大麦、玉米等禾谷类作物籽粒中<sup>[2-6]</sup>, 也存在于苹果、梨、马铃薯、葡萄等果蔬<sup>[7-8]</sup>以及肉、蛋、奶等畜产品中<sup>[3-10]</sup>。单端孢霉烯族毒素种类繁多, 目前已超过200种<sup>[11]</sup>, 典型的共同特征是具有C9,10-双键和C12,13-环氧化的倍半萜烯骨架结构。根据化学结构的不同, 单端孢霉烯族毒素可分为A型、B型、C型、D型4类(图1、表1), A型在C8位上有羟基(—OH)或酯基(—COOR)相连, 主要包括T-2毒素(T-2 toxin, T-2)、HT-2毒素(HT-2 toxin, HT-2)、二乙酰镰草镰刀菌烯醇(diacetoxyscirpenol, DAS)、新茄病镰刀菌烯醇(neosolaniol, NEO)等; B型在C8位上连接羰基(—C=O), 主要包括脱氧雪腐镰刀菌烯醇(deoxynivalenol, DON)、雪腐镰刀菌烯醇(nivalenol, NIV)、3-乙酰脱氧雪腐镰刀菌烯醇(3-acetyldeoxynivalenol, 3-ADON)、15-乙酰脱氧雪腐镰刀菌烯醇(15-acetyldeoxynivalenol, 15-ADON)等; C型在C7、C8位上环氧化, 如扁虫菌素; D型在C4、C15位上连接一个大环, 如疣孢菌素A、杆孢菌素E等。



A~D.分别为A型、B型、C型、D型。

图1 单端孢霉烯族毒素的基本结构<sup>[1]</sup>

Fig. 1 Chemical structures of trichothecenes<sup>[1]</sup>

表1 A型和B型单端孢霉烯族毒素取代基的区别  
Table 1 Comparison of substituent groups in type A and type B trichothecenes

| 类型 | 中文名称           | 英文名称                    | 缩写      | 取代基 |     |     |    |  |
|----|----------------|-------------------------|---------|-----|-----|-----|----|--|
|    |                |                         |         | R1  | R2  | R3  | R4 | R5   |
| A型 | T-2毒素          | T-2 toxin               | T-2     | OH  | OAc | OAc | H  | OCOCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
|    | HT-2毒素         | HT-2 toxin              | HT-2    | OH  | OH  | OAc | H  | OCOCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
|    | 二乙酰镰草镰刀菌烯醇     | diacetoxyscirpenol      | DAS     | OH  | OAc | OAc | H  | H  |
|    | 新茄病镰刀菌烯醇       | neosolaniol             | NEO     | OH  | OAc | OAc | H  | OH   |
|    | 脱氧雪腐镰刀菌烯醇      | deoxynivalenol          | DON     | OH  | H   | OH  | OH |  |
| B型 | 雪腐镰刀菌烯醇        | nivaleno                | NIV     | OH  | OH  | OH  | OH |  |
|    | 3-乙酰脱氧雪腐镰刀菌烯醇  | 3-acetyldeoxynivalenol  | 3-ADON  | OAc | H   | OH  | OH |  |
|    | 15-乙酰脱氧雪腐镰刀菌烯醇 | 15-acetyldeoxynivalenol | 15-ADON | OH  | H   | OAc | OH |  |
|    | 镰刀菌烯醇          | fusarenon X             | FUS-X   | OH  | OAc | OH  | OH |  |

镰刀菌产生的单端孢霉烯族毒素主要由A型和B型组成。A型以T-2为代表, 其是目前污染最广、毒性最强的真菌毒素之一; B型以DON及乙酰化的DON为代表, 是存在最为广泛的真菌毒素<sup>[12]</sup>。单端孢霉烯族毒素能够抑制真核细胞蛋白质、DNA和RNA的合成, 破坏细胞分裂、线粒体和膜功能, 对造血系统和免疫系统有很强的毒性, 具有致畸、致癌、致突变作用<sup>[13-16]</sup>。鉴于镰刀菌单端孢霉烯族毒素污染的普遍性, 以及其对人类健康和粮食安全形成的巨大威胁, 真菌毒素的控制显得尤为重要。从基因水平研究毒素的代谢及调控, 掌握真菌毒素的生物合成途径, 可为毒素防控、毒素脱除技术的发展提供理论支撑。因此, 本文对镰刀菌单端孢霉烯族毒素的生物合成途径、功能基因及相关代谢调控的机理进行了综述, 并结合自身相关研究基础提出了展望, 以期为更好地理解和深入探究镰刀菌单端孢霉烯族毒素产毒机理和调控机制提供理论依据。

## 1 单端孢霉烯族毒素生物合成的相关基因

近年来, 禾谷镰刀菌 (*Fusarium graminearum*) 全基因组序列的公布为基因水平研究镰刀菌真菌毒素的代谢提供了便利<sup>[17]</sup>。随着单端孢霉烯族毒素合成基因和基因簇不断被发掘和研究, 单端孢霉烯族毒素的生物合成途径已经较为清楚<sup>[17-20]</sup>。单端孢霉烯族毒素合成过程中至少有15个基因参与毒素合成<sup>[11]</sup>, 在拟枝孢镰刀菌 (*Fusarium sporotrichioides*) 和 *F. graminearum* 中发现12个 *Tri* 相关基因 (*Tri5*、*Tri4*、*Tri6*、*Tri3*、*Tri11*、*Tri12*、*Tri7*、*Tri10*、*Tri13*、*Tri8*、*Tri9* 和 *Tri14*) 组成 *Tri5* 基因簇<sup>[18]</sup>, 排列在一个长25 kb 的DNA片段上, 具有相似的结构和高度的保守性(图2)。目前已经发现与单端孢霉烯族毒素合成相关的基因中有3个基因家族: *Tri5* 基因簇、*Tri1~Tri16* 基因簇和 *Tri101* 基因簇, 这3个基因簇不仅位于不同的位置, 而且在不同的染色体上<sup>[11,18]</sup>。参与单族毒素合成的绝大部分基因的序列及功能已经清楚(表2), 包括编码单端孢霉二烯合酶的 *Tri5*、编码P450单加氧酶的 *Tri4*、*Tri11* 和 *Tri13*、编码转录调控因子的 *Tri6* 和 *Tri10*、编码乙酰基转移酶的 *Tri7*、*Tri3*、*Tri16* 和 *Tri101*、编码酯酶的 *Tri8*、编码羟化酶的 *Tri1*、编码毒素输出泵的 *Tri12*。另外, *Tri9* 编码一个由43个氨基酸组成的蛋白, 与现有的任何蛋白都没有同源性, 到目前为止功能未知<sup>[20]</sup>; *Tri14* 对于毒素的合成不是必须的, 且功能未知, 但是在侵染小麦时与高致病性及毒素合成相关, 表明 *Tri14* 在特定条件下影响单端孢霉烯族毒素的合成<sup>[21]</sup>。

**表2 单端孢霉烯族 *Tri5* 基因簇、*Tri1~Tri16* 基因簇、*Tri101* 基因簇基因及其功能<sup>[18]</sup>**

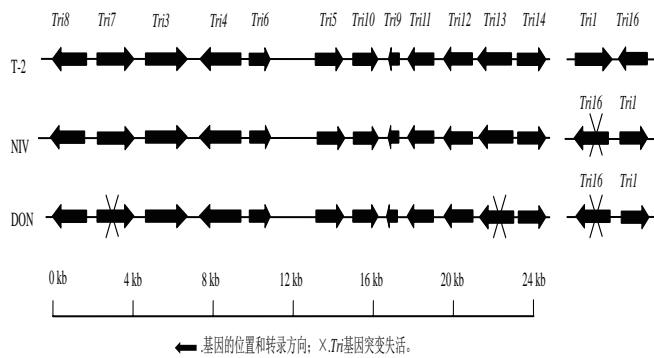
**Table 2 Functions of *Tri* genes in *Tri5*, *Tri1~16* and *Tri101* gene clusters<sup>[18]</sup>**

| 基因            | 编码酶      | 功能                            | 来源生物   |
|---------------|----------|-------------------------------|--|
| <i>Tri8</i>   | 酯酶       | C3催化酯水解                       | <i>F. sporotrichioides</i> 和 <i>F. graminearum</i>     |
| <i>Tri7</i>   | 乙酰基转移酶   | C4乙酰化                         | <i>F. sporotrichioides</i>                             |
| <i>Tri3</i>   | 乙酰基转移酶   | C15乙酰化                        | <i>F. sporotrichioides</i> 和 <i>F. graminearum</i>     |
| <i>Tri4</i>   | P450单加氧酶 | C2羟基化、C12和C13环氧化、C11羟基化、C3羟基化 | <i>F. sporotrichioides</i> 和 <i>F. graminearum</i>     |
| <i>Tri6</i>   | 转录因子     | 调控 <i>Tri</i> 基因表达            | <i>F. sporotrichioides</i> 和 <i>F. graminearum</i>     |
| <i>Tri5</i>   | 单端孢霉二烯合酶 | tFPP环化形成单端孢霉二烯                | <i>F. sporotrichioides</i> 和 <i>F. graminearum</i>     |
| <i>Tri10</i>  | 转录因子     | 调控 <i>Tri</i> 基因表达            | <i>F. sporotrichioides</i> 和 <i>F. graminearum</i>     |
| <i>Tri9</i>   | 未知       | 未知                            | <i>F. sporotrichioides</i>                             |
| <i>Tri11</i>  | P450单加氧酶 | C15羟基化                        | <i>F. sporotrichioides</i>                             |
| <i>Tri12</i>  | 毒素输出泵    | 运输毒素至体外                       | <i>F. sporotrichioides</i> 和 <i>F. graminearum</i>     |
| <i>Tri13</i>  | P450单加氧酶 | C4羟基化                         | <i>F. sporotrichioides</i> 和产NIV <i>F. graminearum</i> |
| <i>Tri14</i>  | 未知       | 未知                            | <i>F. sporotrichioides</i>                             |
| <i>Tri1</i>   | 羟化酶      | C8羟基化或C7、C8羟基化                | <i>F. sporotrichioides</i> 和 <i>F. graminearum</i>     |
| <i>Tri16</i>  | 乙酰基转移酶   | C5形成酯基                        | <i>F. sporotrichioides</i>                             |
| <i>Tri101</i> | 乙酰基转移酶   | C3乙酰化                         | <i>F. sporotrichioides</i> 和 <i>F. graminearum</i>     |

注: tFPP, 反式法尼基焦磷酸 (trans-farnesyl pyrophosphate)。

在产不同毒素类型的镰刀菌中, 个别 *Tri* 基因也有一些差异<sup>[11]</sup>。*Tri1* 在产T-2的 *F. sporotrichioides* 和产DON、NIV毒素的 *F. graminearum* 中只有59%的同源性, 共同

编码羟化酶, 但是具有不同的功能。*F. graminearum* *TRI1* 催化C7和C8位羟基化, *F. sporotrichioides* *TRI1* 只催化C8位羟基化。*Tri16* 最初发现在 *F. sporotrichioides* *Tri1~Tri16* 基因簇内位于 *Tri1* 基因的下游, 编码一种乙酰基转移酶, 催化C8位形成酯基, 是合成T-2、HT-2等A型毒素特有的 *Tri* 基因。在 *F. graminearum* 中, *Tri16* 假基因与 *Tri1* 毗邻, 位于 *Tri1* 上游, 且不具有功能活性。在T-2、NIV毒素产生菌中, *Tri13* 编码细胞色素P450单加氧酶, 催化C4位羟基化, *Tri7* 编码乙酰基转移酶, 催化C4位乙酰化; 在DON产生菌中, *Tri13*、*Tri7* 不具有功能活性; 在产NIV的DON产生菌中, *Tri13*、*Tri7* 具有功能活性, 催化底物C4位羟基乙酰化从而进入NIV合成途径。这表明 *F. graminearum* 中 *Tri13*、*Tri7* 基因可能是导致不同类型菌株产生不同类型毒素的关键, *Tri13*、*Tri7* 基因被用于区分DON和NIV毒素化学型及不同的镰刀菌。另外, 在 *F. graminearum* 中构建 *Tri7* 缺失突变体, 结果积累了HT-2而没有合成T-2, 表明 *Tri7* 基因与C4位上加氧乙酰化相关, *Tri7* 基因可能是导致A型毒素菌株产生不同毒素的一个关键基因。

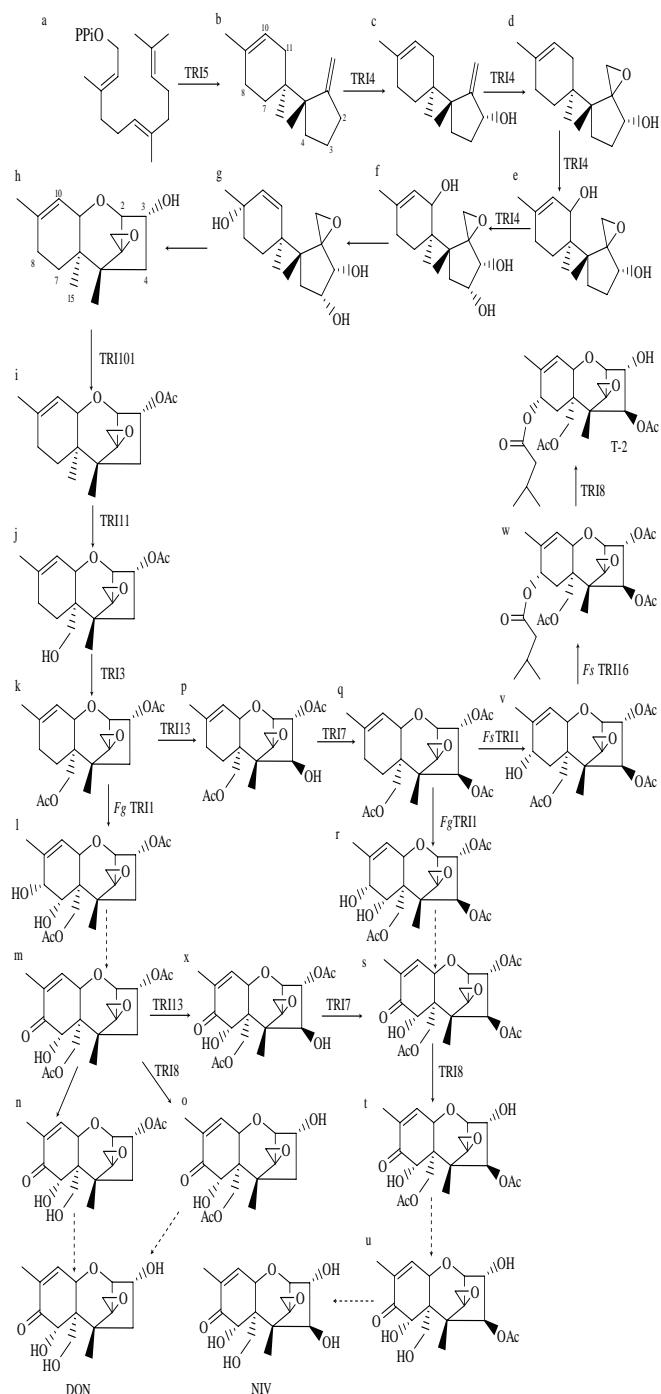


**图2 产不同毒素的镰刀菌单端孢霉烯族毒素合成基因簇的比较<sup>[18]</sup>**

**Fig. 2 Comparison of trichothecene gene clusters in different chemotype strains of *Fusarium*<sup>[18]</sup>**

## 2 单端孢霉烯族毒素生物合成途径及相关酶

单端孢霉烯族毒素的生物合成起始于tFPP环化形成单端孢霉二烯, 再经过一系列的加氧、异构化、环化和酯化反应最终形成不同结构的单端孢霉烯族毒素(图3)。不同种的镰刀菌具有相同的单端孢霉烯族毒素合成途径<sup>[17-18]</sup>。单端孢霉烯具有法尼基焦磷酸合成的骨架, 法尼基焦磷酸是一种普遍的中间代谢产物, 是固醇、辅酶Q、多萜醇等众多重要化合物的中间代谢物<sup>[22]</sup>, 由异戊二烯焦磷酸缩合而成。*Tir5* 基因编码的单端孢霉二烯合酶催化tFPP环化形成单端孢霉二烯, 其是开始合成单族毒素的第一个前体物质, 该反应为单端孢霉烯族毒素合成途径的第一个限速步骤<sup>[23-24]</sup>。



.....涉及该反应的基因未知；*F.g.* *F. graminearum*；*F.s.* *F. sporotrichioides*；a. tFPP；b. 单端孢霉二烯；c. 2-羟基单端孢霉烯；d. 12,13-环氧-9,10-单端孢霉烯-2醇；e. 异单端孢霉烯二醇；f. 异单端孢霉烯三醇；g. 单端孢霉烯三醇；h. 异单端孢霉菌醇；i. 异单端孢霉素；j. 15-脱乙酰丽赤壳菌素；k. 丽赤壳菌素；l. 7,8-二羟基丽赤壳菌素；m. 3,15-二乙酰脱氧雪腐镰刀菌烯醇；n. 3-ADON；o. 15-ADON；p. 3,15-DAS；q. 3,4,15-三乙酰草镰刀菌烯醇；r. 7,8-二羟基-3,4,15-三乙酰草镰刀菌烯醇；s. 3,4,15-三乙酰雪腐镰刀菌烯醇；t. 4,15-二乙酰雪腐镰刀菌烯醇；u. 4-乙酰雪腐镰刀菌烯醇；v. 3-乙酰新茄病镰刀菌烯醇；w. 3-乙酰T-2；x. 3,15-二乙酰雪腐镰刀菌烯醇。

图3 镰刀菌单端孢霉烯族毒素生物合成途径<sup>[1]</sup>

Fig. 3 Proposed trichothecene biosynthetic pathway in *Fusarium*<sup>[1]</sup>

紧接着单端孢霉二烯在*Tri4*基因编码的多功能P450单加氧酶催化下经由4步加氧反应合成异单端孢霉烯三醇，其中首先在单端孢霉二烯的C2位上加羟基，接着在C12和C13位上环氧化、C11位上羟基化，最后在C3位上羟基化<sup>[25]</sup>。随后发生两步非酶促反应：第1步，通过异构化反应，异单端孢霉烯三醇C9位羟基取代了C11位羟基，形成单端孢霉烯三醇；第2步，单端孢霉烯三醇C2位氧原子与C11位之间环化成一个吡喃环生成异单端孢霉菌醇，成为第1个具有三环核心结构和C12,13-环氧化结构的单端孢霉烯族化合物的骨架结构<sup>[11]</sup>。

异单端孢霉菌醇在*Tri101*基因编码的乙酰基转移酶作用下C3位羟基乙酰化，生成异单端孢霉素，C3位的乙酰化对下步反应是必须的<sup>[26-27]</sup>。异单端孢霉素在*Tri11*基因编码的P450单加氧酶催化下C15位羟基化生成15-脱乙酰丽赤壳菌素<sup>[28]</sup>，异单端孢霉素C15位羟基化之后，在*Tri3*基因编码的乙酰基转移酶催化下C15位羟基乙酰化生成丽赤壳菌素<sup>[29]</sup>。丽赤壳菌素经过不同的生物合成途径可分别生成T-2、NIV和DON等单端孢霉烯族毒素，最终由*Tri12*基因编码的毒素输出泵运出菌体外<sup>[30-31]</sup>。

在产T-2和NIV毒素的镰刀菌中，丽赤壳菌素经过*Tri13*基因编码的细胞色素P450单加氧酶的催化，C4位羟基化形成3,15-二乙酰镰刀菌烯醇，接着在*Tri7*基因编码的乙酰基转移酶催化下C4位羟基乙酰化形成3,4,15-三乙酰镰刀菌烯醇<sup>[32]</sup>。接下来，3,4,15-三乙酰镰刀菌烯醇在产T-2的*F. sporotrichioides*中和产NIV毒素的*F. graminearum*中分别通过不同的代谢途径生成T-2或NIV<sup>[33]</sup>。在*F. graminearum*中*Tri1*基因编码的细胞色素P450单加氧酶催化C7和C8位羟基化<sup>[34]</sup>，接着C8位羧基化形成3,4,15-三乙酰NIV，在*Tri8*基因编码的酯酶催化下C3位脱乙酰基，接着C15和C4位分别脱乙酰基<sup>[35]</sup>，最终形成NIV毒素；而在*F. sporotrichioides*中*Tri1*基因编码细胞色素P450单加氧酶只催化C8位羟基化<sup>[36]</sup>，接着在*Tri16*基因编码的乙酰基转移酶催化下C8位形成含有异戊酸单体结构的酯基<sup>[37]</sup>，最后通过*Tri8*基因编码的酯酶催化C3位脱乙酰基从而形成T-2<sup>[35]</sup>。

在产DON的*F. graminearum*中，*Tri13*基因失活，从而不能将C4位羟基化，丽赤壳菌素在*Tri1*基因编码的细胞色素P450单加氧酶作用下催化C7和C8位羟基化<sup>[34]</sup>，形成7,8-二羟基丽赤壳菌素。接着C8位羧基化，生成3,15-ADON，在*Tri8*基因编码的酯酶催化下C3位脱乙酰基形成15-ADON<sup>[35]</sup>。3,15-ADON在C15位脱乙酰基生成3-ADON，两者分别在C15位和C3位脱去乙酰基最终生成DON。在产NIV毒素的*F. graminearum*中，3,15-ADON还可以在*Tri13*基因编码的细胞色素P450单加氧酶的催化下C4位羟基化，接着在*Tri7*基因编码的乙酰基转移酶催化下C4位羟基乙酰化形成3,4,15-三乙酰NIV，进入NIV合

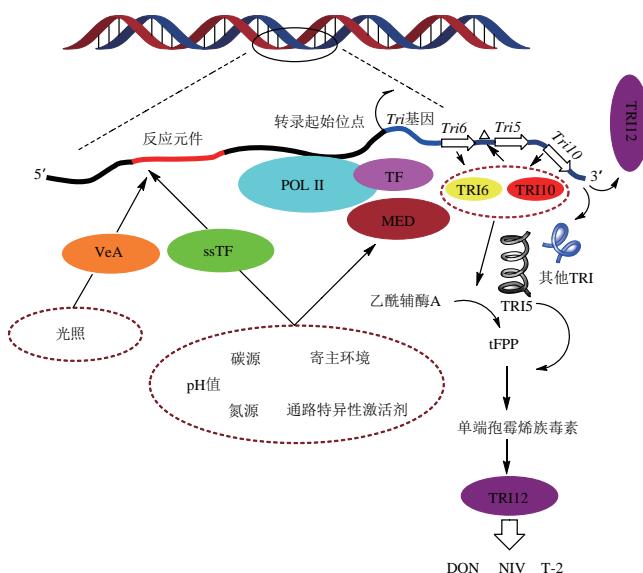
成途径<sup>[33]</sup>。由此看来,单端孢霉烯族毒素的生物合成途径是一系列Tri基因编码酶催化的氧化、酯化反应,在这个过程中需要转运蛋白的参与并需要一系列相关基因的表达,一起构成一种网式互作,个别Tri基因的差异是导致合成不同类型毒素的关键。

### 3 单端孢霉烯族毒素合成的分子调控

尽管单端孢霉烯族毒素的生物合成途径已经基本清楚,但是代谢途径中涉及到相关Tri基因的分子调控,相比而言了解较少。在Tri5基因簇中, Tri6、Tri10被证实编码两种不同结构的转录因子,正向调控单端孢霉烯族毒素生物合成的相关基因<sup>[38]</sup>。在*F. sporotrichioides*中将Tri10敲除,T-2合成受阻,同时显著降低包括Tri6在内的其他Tri基因的表达量。在*F. graminearum*中构建Tri6和Tri10缺失突变株侵染麦穗能显著降低致病性。从转录水平对RNA进行分析,发现包括Tri基因在内的超过200个基因表达量发生了变化,其中一半基因在启动子区具有TRI6调控因子的结合序列。这就表明Tri6是一个综合的调节因子,不仅调控单端孢霉烯族毒素合成相关Tri基因的表达,还调控这些涉及毒素合成上游异戊二烯途径相关基因及其他基因的表达<sup>[39]</sup>。在*F. graminearum*中, Tri10调控Tri6的表达, Tri6还反向调控Tri10的表达。将Tri10敲除后对Tri6的表达没有明显的影响。此外, Tri14被认为是Tri基因的调控因子,在*F. sporotrichioides*和*F. graminearum*中将Tri14敲除,体外实验表明对毒素的合成没有影响,而侵染小麦的体内实验却降低了*F. graminearum*的致病性,并且使其失去了产生毒素的能力<sup>[21]</sup>。Tri15基因被认为是与毒素合成相关的第4个基因簇,编码锌指结构转录因子,在*F. sporotrichioides*中负向调控其他Tri基因的表达。然而,在*F. graminearum*中将Tri15敲除对毒素的合成和致病性都没有影响<sup>[40]</sup>。由此看出,单端孢霉烯族毒素生物合成途径中的Tri基因受到转录因子的调控,其在不同种的镰刀菌中以及不同环境条件下,对毒素合成的调控及致病性的影响都是不同的(图4)。

在镰刀菌单端孢霉烯族毒素生物合成途径中,由tFPP经过Tri5基因编码的单端孢二烯合酶催化生成单端孢霉二烯,然后依次在Tri4、Tri101、Tri11和Tri3基因编码的P450单加氧酶、乙酰基转移酶、羟化酶和乙酰基转移酶的催化下最终生成丽赤壳菌素,这10步反应是A型和B型毒素产生菌中共有的代谢途径<sup>[11]</sup>。在*F. sporotrichioides*中和产NIV毒素的*F. graminearum*中, Tri13和Tri7基因具有功能活性,丽赤壳菌素在Tri13基因编码的细胞色素P450单加氧酶、Tri7基因编码的乙酰基转移酶的作用下C4位加氧羟基化、乙酰化生成3,4,15-三乙酰镰刀菌烯醇。在T-2产生菌中,3,4,15-三乙酰镰刀菌烯醇经过*F. s* Tri1、*F. s* Tri16、*F. s* Tri8编码的羟化酶、乙酰基转移酶、酯酶的催化下生成T-2<sup>[33]</sup>。*F. s* Tri16是生成T-2、HT-2镰刀菌所特有的编码乙酰基转移酶的基因,能催化C8位形成含有异戊酸单体结构的酯基。在产NIV毒素的*F. graminearum*中,3,4,15-三乙酰镰刀菌烯醇经过*F. g* Tri1、*F. g* Tri8编码酶的催化生成4-乙酰NIV,最终生成NIV。在DON产生菌中, Tri13和Tri7基因没有功能活性,所以C4位上没有加氧。丽赤壳菌素在*F. g* Tri1、*F. g* Tri8基因编码酶的催化下生成3-ADON或15-ADON,最终形成DON<sup>[33]</sup>。合成3-ADON或15-ADON是由菌株特异性导致的,取决于编码酯酶Tri8基因的序列<sup>[41]</sup>。不同类型的单端孢霉烯族毒素生物合成的基因簇比较表明,参与毒素合成的基因大多数是相同的,但也有个别差异。参与的代谢途径不同以及基因的差异是导致形成不同毒素的根本原因。

草镰刀菌烯醇经过*F. s* Tri1、*F. s* Tri16、*F. s* Tri8编码的羟化酶、乙酰基转移酶、酯酶的催化下生成T-2<sup>[33]</sup>。*F. s* Tri16是生成T-2、HT-2镰刀菌所特有的编码乙酰基转移酶的基因,能催化C8位形成含有异戊酸单体结构的酯基。在产NIV毒素的*F. graminearum*中,3,4,15-三乙酰镰刀菌烯醇经过*F. g* Tri1、*F. g* Tri8编码酶的催化生成4-乙酰NIV,最终生成NIV。在DON产生菌中, Tri13和Tri7基因没有功能活性,所以C4位上没有加氧。丽赤壳菌素在*F. g* Tri1、*F. g* Tri8基因编码酶的催化下生成3-ADON或15-ADON,最终形成DON<sup>[33]</sup>。合成3-ADON或15-ADON是由菌株特异性导致的,取决于编码酯酶Tri8基因的序列<sup>[41]</sup>。不同类型的单端孢霉烯族毒素生物合成的基因簇比较表明,参与毒素合成的基因大多数是相同的,但也有个别差异。参与的代谢途径不同以及基因的差异是导致形成不同毒素的根本原因。



POL II.聚合酶II (polymerase II); TF.通用转录因子 (general transcription factors); MED.中介体复合物 (mediator complex); ssTF.序列特异性转录因子 (sequence-specific transcription factors); Δ. TRI6结合基序 (TRI6 binding motifs)。

图4 单端孢霉烯族毒素生物合成的分子调控机制

Fig. 4 Schematic overview of molecular regulation mechanism involved in the transcription of trichothecenes biosynthetic genes

单端孢霉烯族毒素的生物合成除了受特异的转录调控因子调控之外,还受到与外界环境因素密切相关的全局性调控因子的调控。pH值是一个影响单端孢霉烯族毒素合成的重要环境因素。*F. graminearum*在pH值低缓冲液培养基中生长会导致环境pH值降低, Tri基因的表达和毒素的合成与pH值呈正相关;而在中性乃至碱性条件下抑制毒素的合成和Tri基因的表达<sup>[42]</sup>。在*Aspergillus nidulans*中发现pH值调控系统,在碱性条件下6个pal基

因编码产物激活锌指结构调控因子PacC, PacC进入细胞核与具有“GCCARG”特异识别序列的启动子结合从而指导基因的转录<sup>[43]</sup>。在*F. verticillioides*中也发现PacI调控伏马菌素的合成<sup>[44]</sup>。在*F. graminearum*中发现PacI直接参与了由pH值介导调控单端孢霉烯族毒素的合成, 表明在酸性条件下表达组成型有活性的PacI因子显著抑制了Tri基因的表达并降低了毒素的积累; 缺失PacI突变株与野生型菌株相比, 在酸性条件下早期诱导了Tri基因的表达和毒素的合成<sup>[42]</sup>。在包括Tri6及其他Tri基因的启动子区中发现具有PacC结合序列“GCCARG”, 从而表明PacC直接调控Tri6的表达, 进而间接调控其他Tri基因的表达或同样直接调控Tri基因的表达来影响毒素的积累<sup>[42]</sup>。光照也是一种重要的影响真菌生长的刺激信号。真菌感受光刺激会做出反应, 调整代谢通路来适应环境的变化。除了光调控受体蛋白WC-1和WC-2之外<sup>[45]</sup>, 在*A. nidulans*中发现velvet基因编码的VeA也是一种重要的光调控蛋白。大量研究表明VeA参与了丝状真菌代谢相关基因的表达和次级代谢产物的合成<sup>[46-47]</sup>。*A. nidulans*中, 柄曲霉素生物合成基因簇由转录激活因子aflR基因激活调控, VeA可通过影响aflR的转录表达调控柄曲霉素的合成<sup>[48]</sup>; 在*F. verticillioides*中, F.v VEI调控伏马菌素的生物合成<sup>[49]</sup>; 在*F. fujikuroi*中, F.f VelI和F.f LaeI调控伏马菌素和镰刀菌素C的合成<sup>[50]</sup>; 在*F. graminearum*中, F.g VeA通过调控Tri6的表达来正向调控DON的生物合成和影响致病性<sup>[51]</sup>。丝状真菌的次级代谢途径非常复杂, 许多调节次级代谢的调控因子大多已被鉴定, 但是具体的调节机制还有待进一步研究。

#### 4 结语

镰刀菌产生的单端孢霉烯族毒素既是自身生长过程中分泌的一种次级代谢产物, 同时也可以被认为是镰刀菌因外界环境改变而产生的一种适应反应, 可见镰刀菌真菌毒素受到一系列复杂的镰刀菌与寄主、镰刀菌与环境等互作过程的综合调控<sup>[52-54]</sup>。目前, 对真菌毒素的发生、检测、毒性等研究多有报道<sup>[55-62]</sup>, 而对毒素生物合成及调控机理方面报道并不多<sup>[63-64]</sup>, 所以更应该深入研究真菌毒素的生物合成及其遗传信息、分子机制, 以推动农业和食品行业中真菌毒素的防控与去除。本文针对目前食品中最常见的镰刀菌单端孢霉烯族毒素的生物合成及其分子调控进行了综述, 分别阐释了单端孢霉烯族毒素合成的相关基因、合成途径及相关酶和分子调控机理。镰刀菌单端孢霉烯族毒素的生物合成途径是一系列Tri基因编码酶催化的氧化、酯化反应, 在这个过程中需要转录调控因子的参与并需要一系列Tri基因的表达, 一起构成一种网式互作。由镰刀菌单端孢霉烯族毒素生物合成途径可以看出, 毒素形成的差异主要是由代谢途径和基

因差异决定的, 如果能够调控合成途径中的关键基因的表达, 则可以起到调控毒素积累的作用。

植物体内能够合成多种多酚类物质来抵抗病原真菌的侵入, 这些物质也能抑制真菌的生长和毒素的积累: 例如木脂素松脂醇、开环异落叶松脂素可抑制*F. graminearum*的生长和毒素的积累<sup>[65]</sup>; 黄酮和呋喃香豆素在抑制*F. graminearum*毒素合成的同时还抑制单端孢霉烯族毒素合成中Tri4基因编码酶的活性<sup>[66]</sup>; 阿魏酸可有效抑制B型单端孢霉烯族毒素的积累和Tri基因的表达<sup>[67-68]</sup>; 肉桂酸类、苯乙酮类、苯甲酸类、苯丙素类、羟基联苯类等对*F. culmorum*产B型毒素有抑制作用<sup>[69]</sup>。Atanasova-Pénichon等报道了绿原酸在对抵抗玉米粒中*F. graminearum*的侵染和DON的积累中起到积极作用<sup>[70]</sup>; 本课题组的研究发现1.25 mmol/L绿原酸对*F. sulphureum*具有抑制效果, 可引起细胞膜通透性增大, 细胞内的电解质、核酸和蛋白质渗漏到胞外, 并且发现引起*F. sulphureum* Tri5、Tri4、Tri6、Tri10、Tri12基因表达量的下调, 与Ferruz等<sup>[71-72]</sup>报道的绿原酸在低浓度(0.5 mmol/L)时对*F. sporotrichioides*生物量没有抑制作用, 但降低了毒素的积累, 下调了Tri5、Tri6、Tri12基因的表达量, 在高浓度(2.5~10.0 mmol/L)时可完全抑制菌体的生长的结论一致。Martínez等<sup>[73]</sup>报道了2.5~10.0 μg/μL绿原酸对于*F. solani*等多种植物病原真菌具有抑制作用, 可抑制孢子萌发和菌丝体的生长, 破坏细胞膜, 造成细胞裂解, 与本课题组研究结果一致。

农产品中积累的真菌毒素对人畜的健康造成较大威胁, 所以, 开展防控农产品中真菌毒素污染的研究显得尤为重要和迫切。化学杀菌剂虽然可有效控制镰刀菌引起的危害, 但其残留不仅会危害人类健康, 还会导致镰刀菌产生抗药性和环境污染。因此, 寻找安全、高效、环保的真菌毒素抑制剂便成为当前食品安全控制中亟待解决的问题。植物体内的天然化合物是生物可降解并且可再生的, 对于植物病害的防控具有很好的应用前景。目前, 降低单端孢霉烯族毒素积累的研究主要集中在筛选高效、天然、无毒的多酚类物质, 以及对一些相关Tri基因或是关键酶进行单独研究<sup>[65-72]</sup>, 缺乏整体、系统的探索。对于这些物质调控单端孢霉烯族毒素产生的分子机制目前尚不清楚。鉴于目前尚鲜有理想的防控农产品镰刀菌单端孢霉烯族毒素污染的措施, 而来自植物体内的天然化合物又表现出抑制镰刀菌及真菌毒素的巨大潜力, 我们应该进一步加强对镰刀菌真菌毒素产生的途径和调控机理的系统研究, 建立植物体内天然化合物调控单端孢霉烯族毒素的代谢网络, 以代谢网络中的上游基因和关键基因作为毒素控制的靶标, 遏制病原菌真菌毒素的代谢, 降低农产品、食品受真菌毒素污染的风险, 确保人类饮食健康安全。

## 参考文献:

- [1] MCCORMICK S P, STANLEY A M, STOVER N A, et al. Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins[J]. *Toxins*, 2011, 3(7): 802-814. DOI:10.3390/toxins3070802.
- [2] QIU J B, DONG F, YU M Z, et al. Effect of preceding crop on *Fusarium* species and mycotoxin contamination of wheat grains[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2016, 96(13): 4536-4541. DOI:10.1002/jsfa.7670.
- [3] OIDENBURG E, HÖPPNER F, ELLNER F, et al. *Fusarium* diseases of maize associated with mycotoxin contamination of agricultural products intended to be used for food and feed[J]. *Mycotoxin Research*, 2017, 33(3): 167-182. DOI:10.1007/s12550-017-0277-y.
- [4] KAMALA A, KIMANYA M, LACHAT C, et al. Risk of exposure to multiple mycotoxins from maize-based complementary foods in Tanzania[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(33): 7106-7114. DOI:10.1021/acs.jafc.6b03429.
- [5] YOSHINARI T, TAKEUCHI H, AOYAMA K, et al. Occurrence of four *Fusarium* mycotoxins, deoxynivalenol, zearalenone, T-2 toxin, and HT-2 toxin, in wheat, barley, and Japanese retail food[J]. *Journal of Food Protection*, 2014, 77(11): 1940-1946. DOI:10.4315/0362-028X.JFP-14-185.
- [6] DONG F, QIU J B, XU J H, et al. Effect of environmental factors on *Fusarium* population and associated trichothecenes in wheat grain grown in Jiangsu province, China[J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2016, 230: 58-63. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2016.04.020.
- [7] TANG Y M, XUE H L, BI Y, et al. A method of analysis for T-2 toxin and neosolaniol by UPLC-MS/MS in apple fruit inoculated with *Trichothecium roseum*[J]. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2015, 32(4): 480-487. DOI:10.1080/19440049.2014.968884.
- [8] XUE H L, BI Y, WEI J M, et al. New method for the simultaneous analysis of types A and B trichothecenes by ultrahigh-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry in potato tubers inoculated with *Fusarium sulphureum*[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(39): 9333-9338. DOI:10.1021/jf402997t.
- [9] WEI D Z, WANG Y, JIANG D M, et al. Survey of *Alternaria* toxins and other mycotoxins in dried fruits in China[J]. *Toxins*, 2017, 9(7): 1-10. DOI:10.3390/toxins9070200.
- [10] ABRUNHOSA L, MORALES H, SOARES C, et al. A review of mycotoxins in food and feed products in Portugal and estimation of probable daily intakes[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2016, 56(2): 249-265. DOI:10.1080/10408398.2012.720619.
- [11] KIMURA M, TOKAI T, TAKAHASHI-ANDO N, et al. Molecular and genetic studies of *Fusarium* trichothecene biosynthesis: pathways, genes, and evolution[J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2007, 71(9): 2105-2123. DOI:10.1271/bbb.70183.
- [12] WU Q H, DOHNAL V, KUCA K, et al. Trichothecenes: structure-toxic activity relationships[J]. *Current Drug Metabolism*, 2013, 14(6): 641-660. DOI:10.2174/1389200211314060002.
- [13] ESCRIVÁ L, FONT G, MANYES L. *In vivo* toxicity studies of *Fusarium* mycotoxins in the last decade: a review[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2015, 78: 185-206. DOI:10.1016/j.fct.2015.02.005.
- [14] LEE H J, RYU D. Advances in mycotoxin research: public health perspectives[J]. *Journal of Food Science*, 2015, 80(12): 2970-2983. DOI:10.1111/1750-3841.13156.
- [15] AHMED ADAM M A, TABANA Y M, MUSA K B, et al. Effects of different mycotoxins on humans, cell genome and their involvement in cancer (review)[J]. *Oncology Reports*, 2017, 37(3): 1321-1336. DOI:10.3892/or.2017.5424.
- [16] ADHIKARI M, NEQI B, KAUSHIK N, et al. T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33933-33952. DOI:10.18632/oncotarget.15422.
- [17] DESJARDINS A E, PROCTOR R H. Molecular biology of *Fusarium* mycotoxins[J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2007, 119(1/2): 47-50. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2007.07.024.
- [18] ALEXANDER N J, PROCTOR R H, MCCORMICK S P. Genes, gene clusters, and biosynthesis of trichothecenes and fumonisins in *Fusarium*[J]. *Toxin Reviews*, 2009, 28(2/3): 198-215. DOI:10.1080/15569540903092142.
- [19] WOLOSHUK C P, SHIM W B. Aflatoxins, fumonisins, and trichothecenes: a convergence of knowledge[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2013, 37(1): 94-109. DOI:10.3892/or.2017.5424.
- [20] BROWN D W, MCCORMICK S P, ALEXANDER N J, et al. A genetic and biochemical approach to study trichothecene diversity in *Fusarium sporotrichioides* and *Fusarium graminearum*[J]. *Fungal Genetics and Biology*, 2001, 32(2): 121-133. DOI:10.1006/fgb.2001.1256.
- [21] DYER R B, PLATTNER R D, KENDRA D F, et al. *Fusarium graminearum* *TRI14* is required for high virulence and DON production on wheat but not for DON synthesis *in vitro*[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53(23): 9281-9287. DOI:10.1021/jf051441a.
- [22] MENKE J, WEBER J, BROZ K, et al. Cellular development associated with induced mycotoxin synthesis in the filamentous fungus *Fusarium graminearum*[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(5): 1-7. DOI:10.1371/journal.pone.0063077.
- [23] HOHN T M, VANMIDDLESWORTH F. Purification and characterization of the sesquiterpene cyclase trichodiene synthetase from *Fusarium sporotrichioides*[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1986, 251(2): 756-761. DOI:10.1016/0003-9861(86)90386-3.
- [24] HOHN T M, BEREMAND P D. Isolation and nucleotide sequence of a sesquiterpene cyclase gene from the trichothecene-producing fungus *Fusarium sporotrichioides*[J]. *Gene*, 1989, 79(1): 131-138. DOI:10.1016/0378-1119(89)90098-x.
- [25] TOKAI T, KOSHINO H, TAKAHASHI A N, et al. *Fusarium Tri4* encodes a key multifunctional cytochrome P450 monooxygenase for four consecutive oxygenation steps in trichothecene biosynthesis[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, 353(2): 412-417. DOI:10.1016/j.bbrc.2006.12.033.
- [26] MCCORMICK S P, ALEXANDER N J, TRAPP S E, et al. Disruption of *TRI101*, the gene encoding trichothecene 3-O-acetyltransferase, from *Fusarium sporotrichioides*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1999, 65(12): 5252-5256.
- [27] KIMURA M, SHINGU Y, YONEYAMA K, et al. Features of *Tri101*, the trichothecene 3-O-acetyltransferase gene, related to the self-defense mechanism in *Fusarium graminearum*[J]. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 1998, 62(5): 1033-1036. DOI:10.1271/bbb.62.1033.
- [28] ALEXANDER N J, HOHN T M, MCCORMICK S P. The *TRI11* gene of *Fusarium sporotrichioides* encodes a cytochrome P-450 monooxygenase required for C-15 hydroxylation in trichothecene biosynthesis[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1998, 64(1): 221-225.

- [29] GARVEY G S, MCCORMICK S P, ALEXANDER N J, et al. Structural and functional characterization of TRI3 trichothecene 15-O-acetyltransferase from *Fusarium sporotrichioides*[J]. Protein Sciences, 2009, 18(4): 747-761. DOI:10.2210/pdb3fp0/pdb.
- [30] ALEXANDER N J, MCCORMICK S P, HOHN T M. TRI12, a trichothecene efflux pump from *Fusarium sporotrichioides*: gene isolation and expression in yeast[J]. Molecular and General Genetics, 1999, 261(6): 977-984. DOI:10.1007/s004380051046.
- [31] MENKE J, DONG Y H, KISTLER H C. *Fusarium graminearum* Tri12p influences virulence to wheat and trichothecene accumulation[J]. Molecular Plant-Microbe Interactions, 2012, 25(11): 1408-1418. DOI:10.1094/mpmi-04-12-0081-r.
- [32] LEE T, HAN Y K, KIM K H, et al. *Tri13* and *Tri7* determine deoxynivalenol- and nivalenol-producing chemotypes of *Gibberella zeae*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2002, 68(5): 2148-2154. DOI:10.1128/aem.68.5.2148-2154.2002.
- [33] MERHEJ J, RICHARD-FORGET F, BARREAU C. Regulation of trichothecene biosynthesis in *Fusarium*: recent advances and new insights[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2011, 91(3): 519-528. DOI:10.1007/s00253-011-3397-x.
- [34] MCCORMICK S P, HARRIS L J, ALEXANDER N J, et al. *Tri1* in *Fusarium graminearum* encodes a P450 oxygenase[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2004, 70(4): 2044-2051. DOI:10.1128/aem.70.4.2044-2051.2004.
- [35] MCCORMICK S P, ALEXANDER N J. *Fusarium Tri8* encodes a trichothecene C-3 esterase[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2002, 68(6): 2959-2964. DOI:10.1128/aem.68.6.2959-2964.2002.
- [36] MEEK I B, PEPLOW A W, AKE C J, et al. *Tri1* encodes the cytochrome P450 monooxygenase for C-8 hydroxylation during trichothecene biosynthesis in *Fusarium sporotrichioides* and resides upstream of another new *Tri* gene[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2003, 69(3): 1607-1613. DOI:10.1128/aem.69.3.1607-1613.2003.
- [37] PEPLOW A W, MEEK I B, WILES M C, et al. *Tri16* is required for esterification of position C-8 during trichothecene mycotoxin production by *Fusarium sporotrichioides*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2003, 69(10): 5935-5940. DOI:10.1128/aem.69.10.5935-5940.2003.
- [38] NASMITH C G, WALKOWIAK S, WANG L, et al. *Tri6* is a global transcription regulator in the phytopathogen *Fusarium graminearum*[J]. PLoS Pathogens, 2011, 7(9): 1-8. DOI:10.1371/journal.ppat.1002266.
- [39] SEONG K, PASQUALI M, ZHOU X Y, et al. Global gene regulation by *Fusarium* transcription factors *Tri6* and *Tri10* reveals adaptations for toxins biosynthesis[J]. Molecular Microbiology, 2009, 72(2): 354-367. DOI:10.1111/j.1365-2958.2009.06649.x.
- [40] ALEXANDER N J, MCCORMICK S P, LARSON T M, et al. Expression of *Tri15* in *Fusarium sporotrichioides*[J]. Current Genetics, 2004, 45(3): 157-162. DOI:10.1007/s00294-003-0467-3.
- [41] ALEXANDER N J, MCCORMICK S P, WAALWIJK C, et al. The genetic basis for 3-ADON and 15-ADON trichothecene chemotypes in *Fusarium*[J]. Fungal Genetics and Biology, 2011, 48(5): 485-495. DOI:10.1016/j.fgb.2011.01.003.
- [42] MERHEJ J, RICHARD-FORGET F, BARREAU C. The pH regulatory factor Pac1 regulates *Tri* gene expression and trichothecene production in *Fusarium graminearum*[J]. Fungal Genetics and Biology, 2011, 48(3): 275-284. DOI:10.1016/j.fgb.2010.11.008.
- [43] DELGADO-VIRGEN F, GUZMANDE-DE-PEÑA D. Mechanism of sterigmatocystin biosynthesis regulation by pH in *Aspergillus nidulans*[J]. Brazilian Journal of Microbiology, 2009, 40(4): 933-942. DOI:10.1590/s1517-83822009000400027.
- [44] FLAHERTY J E, PIRTTILA A M, BLUHM B H, et al. *PAC1*, a pH-regulatory gene from *Fusarium verticillioides*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2003, 69(9): 5222-5227. DOI:10.1128/aem.69.9.5222-5227.2003.
- [45] PRUSS S, FETZNER R, SEITHER K, et al. Role of the *Alternaria alternata* blue-light receptor LreA (white-collar 1) in spore formation and secondary metabolism[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2014, 80(8): 2582-2591. DOI:10.1128/aem.00327-14.
- [46] RAUSCHER S, PACHER S, HEDTKE M, et al. A phosphorylation code of the *Aspergillus nidulans* global regulator VelvetA(VeA) determines specific functions[J]. Molecular Microbiology, 2016, 99(5): 909-924. DOI:10.1111/mmi.13275.
- [47] KOPKE K, HOFF B, BLOEMENDAL S, et al. Members of the *Penicillium chrysogenum* velvet complex play functionally opposing roles in the regulation of penicillin biosynthesis and conidiation[J]. Eukaryotic Cell, 2013, 12(2): 299-310. DOI:10.1128/ec.00272-12.
- [48] PARK H S, LEE M K, KIM S C, et al. The role of VosA/VelB-activated developmental gene *vadA* in *Aspergillus nidulans*[J]. PLoS ONE, 2017, 12(5): 1-7. DOI:10.1371/journal.pone.0177099.
- [49] LAN N, ZHANG H X, HU C C, et al. Coordinated and distinct functions of velvet proteins in *Fusarium verticillioides*[J]. Eukaryotic Cell, 2014, 13(7): 909-918. DOI:10.1128/ec.00022-14.
- [50] WIEMANN P, BROWN D W, KLEIGREWE K, et al. *Ff Vel1* and *Ff Lae1*, components of a velvet-like complex in *Fusarium fujikuroi*, affect differentiation, secondary metabolism and virulence[J]. Molecular Microbiology, 2010, 77(4): 972-994. DOI:10.1111/j.1365-2958.2010.07263.x.
- [51] KIM H K, LEE S, JO S M, et al. Functional roles of *Fg LaeA* in controlling secondary metabolism, sexual development, and virulence in *Fusarium graminearum*[J]. PLoS ONE, 2013, 8(7): 1-6. DOI:10.1371/journal.pone.0068441.
- [52] XUE H L, BI Y, TANG Y M, et al. Effect of cultivars, *Fusarium* strains and storage temperature on trichothecenes production in inoculated potato tubers[J]. Food Chemistry, 2014, 151: 236-242. DOI:10.1016/j.foodchem.2013.11.060.
- [53] 赵莹,薛华丽,毕阳,等.低质量浓度T-2处理对马铃薯块茎苯丙烷代谢活性的诱导[J].食品科学,2015,36(6): 232-235. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201506044.
- [54] 师雯,韩铮,武爱波,等.温度和pH对不同镰刀菌生长及产毒的影响[J].食品工业科技,2015,36(18): 117-122. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2015.18.015.
- [55] 谢雪钦,刘舟.基于PCR技术的产真菌素镰刀菌分子诊断研究进展[J].食品科学,2017,38(11): 291-300. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201711046.
- [56] 赵亚荣,马丽艳,王富华.单端孢霉烯族毒素及其去除方法研究进展[J].食品工业科技,2016,37(21): 383-387. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2016.21.066.
- [57] 黄晓静,王少敏,毛丹,等.镰刀菌属真菌毒素的毒性研究进展[J].食品安全质量检测学报,2017,8(8): 3117-3128. DOI:10.3969/j.issn.2095-0381.2017.08.046.
- [58] 张晓莉,孙伟,张红印,等.脱氧雪腐镰刀菌烯醇的毒性及生物脱毒研究进展[J].食品科学,2016,37(17): 245-251. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201617041.
- [59] 薛华丽,毕阳,宗元元,等.果蔬及其制品中真菌毒素的污染与检测研究进展[J].食品科学,2016,37(23): 285-290. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201623047.

- [60] 李国林, 薛华丽, 毕阳, 等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇的毒性及脱毒研究进展[J]. 食品工业科技, 2013, 34(24): 380-384. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2013.24.089.
- [61] 王虎军, 薛华丽, 赵军, 等. T-2毒素的产生、毒性及脱毒研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2014, 5(8): 2392-2398.
- [62] 毕阳, 宗元元. 果蔬加工与质量安全控制[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(9): 3281-3282.
- [63] 蔡静平, 刘新影, 翟焕趁. 禾谷镰刀菌DON毒素生物合成调控研究进展[J]. 河南工业大学学报(自然科学版), 2016, 37(1): 114-119.
- [64] 王龑, 王刘庆, 刘阳. 食品中主要真菌毒素生物合成途径研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(6): 2158-2167.
- [65] KULIK T, BUŠKO M, PSZCZOLKÓWSKA A, et al. Plant lignans inhibit growth and trichothecene biosynthesis in *Fusarium graminearum*[J]. Letters in Applied Microbiology, 2014, 59(1): 99-107. DOI:10.1111/lam.12250.
- [66] TAKAHASHI-ANDO N, OCHIAI N, TOKAI T, et al. A screening system for inhibitors of trichothecene biosynthesis: hydroxylation of trichodiene as a target[J]. Biotechnology Letters, 2008, 30(6): 1055-1059. DOI:10.1007/s10529-008-9649-x.
- [67] BOUTIGNY A L, BARREAU C, ATANASOVA-PÉNICHON V, et al. Ferulic acid, an efficient inhibitor of type B trichothecene biosynthesis and *Tri* gene expression in *Fusarium* liquid cultures[J]. Mycological Research, 2009, 113(6/7): 746-753. DOI:10.1016/j.myres.2009.02.010.
- [68] BOUTIGNY A L, ATANASOVA-PÉNICHON V, BENET M, et al. Natural phenolic acids from wheat bran inhibit *Fusarium culmorum* trichothecene biosynthesis *in vitro* by repressing *Tri* gene expression[J]. European Journal of Plant Pathology, 2010, 127(2): 275-286. DOI:10.1007/s10658-010-9592-2.
- [69] PANI G, SCHERM B, AZARA E, et al. Natural and natural-like phenolic inhibitors of type B trichothecene *in vitro* production by the wheat (*Triticum* sp.) pathogen *Fusarium culmorum*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(22): 4969-4978. DOI:10.1021/jf500647h.
- [70] ATANASOVA-PÉNICHON V, PONS S, PINSON-GADDAIS L, et al. Chlorogenic acid and maize ear rot resistance: a dynamic study investigating *Fusarium graminearum* development, deoxynivalenol production and phenolic acid accumulation[J]. Molecular Plant-Microbe Interactions, 2012, 25(12): 1605-1616. DOI:10.1094/mpmi-06-12-0153-r.
- [71] FERRUZ E, LORAN S, HERRERA M, et al. Inhibition of *Fusarium* growth and mycotoxin production in culture medium and in maize kernels by natural phenolic acids[J]. Journal of Food Protection, 2016, 79(10): 1753-1758. DOI:10.4315/0362-028x.jfp-15-563.
- [72] FERRUZ E, ATANASOVA-PÉNICHON V, BONNIN-VERDAL M N, et al. Effects of phenolic acids on the growth and production of T-2 and HT-2 toxin by *Fusarium langsethiae* and *F. sporotrichioides*[J]. Molecules, 2016, 21(4): 449-506. DOI:10.3390/molecules21040449.
- [73] MARTÍNEZ G, REGENTE M, JACOBI S, et al. Chlorogenic acid is a fungicide active against phytopathogenic fungi[J]. Pesticide Biochemistry and Physiology, 2017, 140: 30-35. DOI:10.1016/j.pestbp.2017.05.012.