

黄曲霉群体感应研究进展

李彩艳¹, 梁志宏^{1*}, 黄昆仑^{1,2}

(1. 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083; 2. 农业部农产品质量监督检验测试中心, 北京 100083)

摘要: 曲霉属真菌(*Aspergillus*)如黄曲霉、寄生曲霉侵染玉米、花生等富含油脂的作物种子后产生的黄曲霉毒素(aflatoxin)具有强致癌作用, 严重威胁食品安全和人类健康。群体感应(quorum sensing, QS)曾经认为只存在于细菌中, 但是在真菌中也存在 QS 系统, 菌体的形态建成和次级代谢产物的产生都与细胞的群体密度有关。黄曲霉拥有类似群体感应的机制, 菌核到分生孢子的转换受细胞密度和脂肪氧合酶调控。氧脂素作为信号分子通过密度依赖机制可抑制或促进黄曲霉的生长及黄曲霉毒素的生物合成, 本文综述了黄曲霉群体感应及信号通路的研究进展, 旨在从群体感应的角度抑制黄曲霉毒素的产生, 为微生物与食品安全的研究提供指导。

关键词: 黄曲霉; 群体感应; 氧脂素; 信号通路; 研究进展

Research progress on quorum sensing of *Aspergillus flavus*

LI Cai-Yan¹, LIANG Zhi-Hong^{1*}, HUANG Kun-Lun^{1,2}

(1. College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China;
2. Supervision, Inspection & Testing Center of Agricultural Products Quality, Ministry of Agriculture, Beijing 100083, China)

ABSTRACT: *Aspergillus spp* such as *A. flavus* and *A. parasiticus* can infect oil-rich crop seeds and subsequently lead to aflatoxin contamination, which has an important impact on economic loss and health risk. Although once thought to exist only in bacteria, QS systems are now well established in fungi. Recently it has been shown that *A. flavus* possesses a quorum-sensing-like mechanism, where a sclerotia-to-conidia transition is governed by cell density and lipoxxygenase activity. Oxylipins can inhibit or stimulate fungal development and aflatoxin production via a density-dependent mechanism as a kind of signal. This paper reviewed the research progress on quorum sensing and signaling pathways of *A. flavus* and was aimed to inhibit the generation of aflatoxin from the perspective of quorum sensing, providing a guidance for the research of microorganism and food safety.

KEY WORDS: *Aspergillus flavus*; quorum sensing; oxylipins; signaling pathway; research progress

1 引言

黄曲霉菌是存在土壤和空气环境中的一种常见腐生真菌, 它生长于透气的食物表面, 菌落生长较快, 结构疏

松, 表面黄绿色, 背面无色或略呈褐色。黄曲霉菌主要感染花生、玉米等含油量高的作物、粮食制品或其他霉腐的有机物上^[1,2]。

黄曲霉毒素(aflatoxins, AF)是真菌的次级代谢产物,

基金项目: 国家“863”计划项目(2012AA101609-7)

Fund: Supported by the National “863” Project (2012 AA101609-7)

*通讯作者: 梁志宏, 副教授, 主要研究方向为食品微生物的研究。E-mail: lzh01@cau.edu.cn

*Corresponding author: LIANG Zhi-Hong, Associate Professor, College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China. E-mail: lzh01@cau.edu.cn

主要由黄曲霉(*A. flavus*)、寄生曲霉(*A. parasiticus*)和集蜂曲霉(*A. nonius*)产生^[3], 国外黄曲霉毒素污染主要是由寄生曲霉产生的, 而国内主要是由黄曲霉产生的, 黄曲霉的产毒能力由于菌株不同而差异甚大, 寄生曲霉的所有菌株都能产生黄曲霉毒素^[4]。

黄曲霉毒素是经过聚酮途径产生的次生代谢产物, 是一组结构类似的化合物总称, 目前经发现的黄曲霉毒素及其衍生物有 20 余种^[5-7]。天然产生的黄曲霉毒素根据其化学结构不同分为 B₁、B₂、G₁、G₂ 4 种^[8]。这些毒素基本均含有一个双呋喃环和香豆素结构(氧杂萜邻酮), 前者是其基本毒性结构, 后者与致癌相关^[9]。

黄曲霉毒素生物合成的初始阶段类似于脂肪酸的生物合成, 即乙酰 CoA 作为起始单位, 而丙二酸单酰 CoA 作为延长单位, 在聚酮化合物合成酶(PKSA)催化作用下形成黄曲霉毒素的聚酮骨架。目前认为黄曲霉毒素 B₁、G₁ 的合成过程为: 乙酰 CoA→己酰 CoA→norsolorinic acid→averantin→奥弗尼红素→versiconal hemiacetal acetate→versiconal→杂色曲菌素 B→杂色曲菌素 A→杂色曲霉毒素→O—甲基杂色曲霉毒素→黄曲霉毒素 B₁、G₁; 黄曲霉毒素 B₂、G₂ 的合成过程为: 杂色曲菌素 B 之前的合成过程与黄曲霉毒素 B₁、G₁ 一样。此后, 杂色曲菌素 B→二氢杂色曲霉毒素→二氢 O—甲基杂色曲霉毒素→黄曲霉毒素 B₂、G₂^[10]。

黄曲霉毒素是一种毒性很强的肝毒素, 可引起肝脏的急性或慢性损害, 除损害机体的肝脏以外, 对肾脏等其他多种组织器官也能造成严重损害, 更为严重的是黄曲霉毒素已被证实具有致癌、致畸、致突变的“三致”作用^[11], 其中以黄曲霉毒素 B₁ 的毒性最大, 实验表明: 黄曲霉毒素 B₁ 的毒性为氰化钾的 10 倍, 砒霜的 68 倍^[12], 且其致癌性是二甲基亚硝胺的 70 倍^[13,14], 黄曲霉毒素 B₁ 被公认为是目前致癌力最强的天然物质, 1993 年被世界卫生组织(WHO)的癌症研究机构划定为 I 类致癌物^[15,16]。黄曲霉毒素 B₁ 能够抑制 DNA、信使 RNA 及蛋白质的合成, 降低 RNA 酶的生物学活性, 还可导致染色体异常, 如染色体链断裂、DNA 无序合成、产生微核及姐妹染色单体交换等^[17]。

近几年来, 欧盟逐步加强了对食品黄曲霉毒素含量的控制, 并施行国际上最为严格的黄曲霉毒素限量标准: 黄曲霉毒素 B₁ 含量 2 μg/kg, 黄曲霉毒素总量 4 μg/kg^[18]。我国对食品中黄曲霉毒素 B₁ 也采取了严格的限量标准(GB 2761-2011): 花生、玉米及其制品中的黄曲霉毒素 B₁ 含量 20 μg/kg; 大米及其他食用油的黄曲霉毒素 B₁ 含量 10 μg/kg, 粮食、豆类、发酵食品及调味品中的黄曲霉毒素 B₁ 含量 5 μg/kg, 乳制品及婴儿配方食品中黄曲霉毒素 B₁、M₁ 10 μg/kg^[19]。

高剂量黄曲霉毒素引起致死中毒, 低剂量引起肿瘤抑制蛋白 p53 一个关键突变, 导致肝细胞癌或肝癌。除健

康影响外, 黄曲霉全球性爆发还会引起食物供应困难和经济毁灭性损失^[20,21]。为形成有效地战胜这种致病菌的手段, 需要更深入地了解 AF 生物合成的基本形成路径以及如何通过无性孢子和菌核存留^[22]。

黄曲霉以无性孢子作为主要的传播体, 形成休眠结构-菌核, 菌核是由菌丝紧密连接交织而成的休眠体, 真菌生长到一定阶段, 菌丝体不断分化, 相互缠绕在一起形成一个颜色较深而坚硬的菌丝体组织颗粒。菌核的功能主要是抵御不良环境。当环境适宜时, 菌核能萌发产生新的营养菌丝或从上面形成新的繁殖体。菌核感染的植物如玉米粒可以留在土壤中让真菌存活, 直到下个季节暴露的新的菌丝或菌核可以增加分生孢子结构, 这样可以产生下一感染周期的接种体^[23,24]。

群体感应最初是细菌中普遍存在的细胞与细胞间的通讯系统, 即随着群体生长, 细胞分泌一种诱导分子, 当超过一定阈值, 激活它的受体, 引起特定基因表达, 曾经认为只存在于细菌中, 但是在真菌中也存在 QS 系统^[22]。越来越多的证据表明, 真菌通过群体感应调节发育和次级代谢产物^[25]。

2 黄曲霉群体感应现象

近年来, 丝状真菌中的群体感应也被陆续报道, 菌体的形态建成和次级代谢产物的产生都与细胞的群体密度有关^[26]。

目前发现的霉菌信号分子如表 1 所示。

表 1 丝状真菌的群体感应
Table 1 Quorum sensing of filamentous fungi

霉菌名称	信号分子	调节功能	文献来源
黄曲霉	氧脂素	形态转换(菌核-分生孢子)	[27]
菌核青霉	γ-丁内酯	核丛青霉素产量	[28]
土曲霉	亚油酸、 丁内酯-1	伐落他汀产量	[29]
构巢曲霉	氧脂素、 γ-丁内酯	生长和青霉素产量	[30]

构巢曲霉通常作为一个模型菌株来阐明其他真菌的发育过程, 在构巢曲霉中 3 个加双氧酶 PpoA, PpoB, PpoC 产生氧脂素^[31-33], 敲除 *ppo* 基因影响基因转录和至少 2 种次级代谢产物的产生, 致癌物杂色曲霉毒素(AF 倒数第二个前体物)和抗生素盘尼西林, 同时失去这 3 个基因影响从无性到有性发育的转换^[34]。

构巢曲霉不产生菌核, 但产生闭囊壳, 闭囊壳和分生孢子的比例被氧脂素平衡, 失去 *ppoB* 基因出现分生孢子增加, 闭囊壳减少的表现型^[35], 然而失去 *ppoA* 和 *ppoC* 基

因导致相反的表现型^[36]。

最近发现黄曲霉拥有类似群体效应的机制, 菌核到分生孢子的转换受细胞密度和脂肪氧合酶调控^[4]。黄曲霉以密度依赖方式繁殖, 在低群体密度时, 菌核产量增加, 分生孢子减少^[27,37], 高群体密度时相反, 菌核减少, 分生孢子增加, 次级代谢产物也以密度依赖的方式被调节, 在低群体密度产生的更多^[22,28]。

黄曲霉产生无性分生孢子或菌核, 2 个过程受密度依赖机制的反向调节, 增加黄曲霉细胞密度(从 10^1 到 10^7 个细胞/平板)导致最低数量的菌核和最高数量的分生孢子, 低细胞密度培养基提取物诱导高菌核数表现型, 然而高细胞密度培养基提取物增加分生孢子量, 在中间细胞密度(10^4 , 10^5 个细胞/平板)外源添加亚油酸增加菌核产量, 然而油酸和亚麻酸抑制菌核形成, 敲除编码脂肪氧合酶 LOX 的基因 *AflOX* 很大程度上消除了菌核和分生孢子密度依赖的形成, 在高细胞密度($> 10^5$ 个细胞/平板)菌核数增加, 分生孢子数减少, 这些结果表明在黄曲霉中存在群体效应机制^[27]。

黄曲霉密度依赖现象涉及另外 4 种产生氧脂素的加双氧酶 PpoA、PpoB、PpoC、PpoD, 在黄曲霉中同时沉默 4

个加双氧酶基因(*ppoA*, *ppoB*, *ppoC*, *ppoD*)和 1 个脂氧合酶基因(*loxA*)出现从分生孢子到菌核的转变, AF 产量增加^[27,37]。

在 5 个氧合酶基因都被抑制的 IRT4 菌株(*ppoA*, *ppoB*, *ppoC*, *ppoD*, *lox*)中观察到, 菌核产量增加 500 倍, 分生孢子减少 100 倍, 所有突变菌株和野生型菌株, AF 产量在低细胞密度时最高, 在高细胞密度时缺乏, 除了 IRT4 菌株, 在所有细胞密度都产生高水平的 AF^[3]。

暴露到外源种子氧脂素 9S-HPODE 和 13S-HPODE 刺激构巢曲霉、黄曲霉、寄生曲霉分生孢子产生, 分别增强或抑制杂色曲霉毒素/AF 合成, 13S-HPODE 已被证实可以抑制某些黄曲霉菌株菌核形成, 以上研究支持了来源于曲霉属和植物的氧脂素和群体感应相关^[22]。

对黄曲霉的研究表明氧脂素通过密度依赖机制调节次级代谢产物和孢子形成, 类似群体感应^[22]。黄曲霉群体感应模型如图 1 所示^[22], 在低细胞密度, 黄曲霉产生少量氧脂素(通过 Ppo 和/或 Lox 酶产生), 信号传导路径没有被激活, 产生 AF, 菌核和少量分生孢子; 在高细胞密度, 产生更多的氧脂素直到它们的水平超过一个阈值被受体 GprC, GprD 识别, 激活了向分生孢子的形态转变, 产生少量 AF 和菌核。

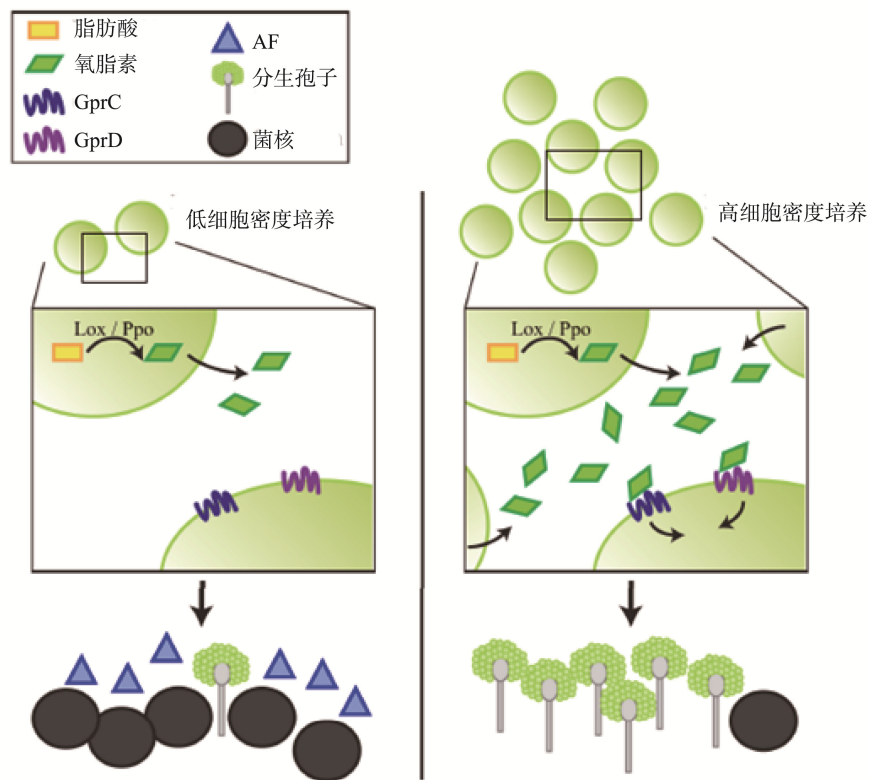


图 1 黄曲霉一个假设 QS 模型

注: GprC, GprD: 氧脂素可能的受体蛋白; Lox/Ppo: 产生氧脂素的酶

Fig. 1 A hypothetical model of *Aspergillus flavus*
GprC, GprD: possible receptor proteins of oxylipins; Lox/Ppo: enzymes that produce oxylipins

3 信号分子-氧脂素

3.1 氧脂素及其作用

氧脂素(oxylipins)是不饱和脂肪酸(亚油酸及其衍生物)在脂氧化酶(PpoA, PpoB, PpoC, PpoD 和 LOX)的作用下形成的一类化合物,它在一些动植物致病菌和腐生真菌中广泛存在。已有研究表明,氧脂素在调节有性孢子和无性孢子的比例中起到关键作用^[19]。

氧脂素在植物、动物、真菌中作为信号分子起作用,被称作性诱导因子(preocious sexual inducer, psi),调节曲霉属无性和有性发育,包括黄曲霉^[11]。氧脂素在 AF 生物合成中起重要作用^[38]。

氧脂素在真菌中影响脉孢菌属、链格孢属、曲霉属分生孢子形成,影响曲霉属真菌毒素生物合成,作为和致病性相关的群体感应信号和从酵母相到菌丝相转换的信号起作用^[37]。

氧脂素也可以参与到多重菌群间进行信号传递,包括曲霉属和种子间的交流,对曲霉属中脂氧合酶的研究已经揭示了他们在真菌发育和毒素产生方面的重要作用^[22]。

3.2 氧脂素和 AF 生物合成的关系

众所周知,富含油脂的植物种子如玉米、花生更容易产生 AF,未加工的种子比脱脂种子更易产生 AF,这些结果表明脂肪酸对 AF 的生物合成很重要^[38],然而在体外实验中,硬脂酸 C18:0,油酸 C18:1,亚油酸 C18:2 添加到含糖培养基中抑制 AF 生物合成,来自花生的混合脂肪酸和饱和脂肪酸例如豆蔻酸 C14:0,棕榈酸 C16:0 和 C18:0 促进 AF 合成,不饱和脂肪酸例如 C18:1 和 C18:2 抑制 AF 合成。氧脂素已知在 AF 生物合成中起重要作用,13S-HPODE 和 13S-HPOTE 已被证明在特定条件下抑制 AF 产生,9S-HPODE 促进 AF 产生,敲除构巢曲霉中产氧脂素的氧合酶基因 *ppoB* 或 *ppoC* 增加杂色曲霉毒素(AF 生物合成路径的一个前体物质)产量,敲除 *ppoA* 减少杂色曲霉毒素产量^[34],在体外实验,在黄曲霉中敲除脂氧合酶基因 *Aflox1* 可以阻碍 HPODE 产生和 AF 合成,然而当相同的菌株接种到玉米粒时会增加 AF 产量^[39],这些结果表明,氧脂素在 AF 合成中的作用是复杂的,Yan^[38]等证明了在黄曲霉中饱和硬脂酸 C18:0 和多不饱和亚麻酸 C18:3 促进 AF 产生,但是 C18:3 在空气中暴露若干小时后会抑制 AF 合成,自氧化 C18:3 促进菌丝生长,分生孢子产生,抑制 AF 合成基因簇的表达^[38]。这种由不饱和脂肪酸氧化得来的信号分子可以调节黄曲霉属真菌产孢和产毒^[40,41]。有学者推测脂肪酸作为信号分子可以直接或者间接地发挥促进或者抑制产毒^[42]。而许多关于脂肪酸氧化产物对黄曲霉毒素合成的影响的研究结果也不一致,有的促进产毒,有的抑制产毒。总之,脂肪酸对曲霉属真菌黄曲霉毒素合成的作

用仍然是有争议的。

在植物中,负责形成氧脂素的酶被称作脂肪氧合酶 LOX,在 9-C 或 13-C 的位置添加氧原子,从而形成 9S、13S 脂肪酸氢过氧化物(9S-、13S-HPODE),因此,将植物 LOX 分为 9-LOX 和 13-LOX^[43]。植物来源的过氧化脂肪酸 13S-HPODE 会促进无性孢子的产生而 9S-HPODE 可以促进有性孢子的产生^[44]。

在真菌中的脂肪加双氧酶已知的有 Ppo 氧合酶,在许多丝状真菌中都存在,产生的氧脂素在结构和生理学方面和植物脂肪氧合酶产生的氧脂素相似^[45],有证据表明植物氧脂素和真菌氧脂素在功能上可以相互代替,而且来源于 9-LOX 的氧脂素能够增加真菌毒素的生物合成,包括 AF,然而来源于 13-LOX 的氧脂素会抑制真菌毒素生物合成^[37]。

4 曲霉属氧脂素信号传递和 QS 路径依赖 G 偶联蛋白受体(GPCRs)

尽管大量证据表明氧脂素作为曲霉属发育和 AF 产生的驱动者,但是真菌如何感知氧脂素是未知的,GPCRs 被推测与感知氧脂素相关,在哺乳动物中 GPCRs 作为氧脂素受体^[46,47],许多 GPCRs 在曲霉属中被鉴定,黄曲霉 GPCR 敲除的突变体发育和次级代谢产物受到破坏,敲除 *gprC*, *gprD* 从低细胞密度到高细胞密度表现型转换的能力受损,即使在高细胞密度条件下,2 个敲除菌株也会产生高水平的菌核和 AF^[11],发现黄曲霉编码的 2 个 GPCRs, *GprC* 和 *GprD* 可以调节菌核,分生孢子,有助于在未来形成抗真菌疗法。

5 前景展望

微生物的群体感应无论是细菌还是真菌都存在 QS 系统,已经有越来越多的学者开始关注到这一研究领域。QS 的提出到现在不过 20 年的时间,很多细菌的信号分子及其信号转导路径已经被发现,而针对真菌的群体感应现象研究尚浅。随着研究的不断深入,充分了解其信号分子和作用机制后,人们就可以开发出以真菌群体感应为靶点的新生代抗菌药物。另外在工业微生物中也报道了细胞可利用 QS 系统调控次级代谢产物的产生,这或许为提高菌体的发酵水平提供了新的思路^[19]。

霉菌是引起粮食变质的主要微生物类群,粮食霉变不仅降低其营养价值,而且有些霉菌还能产生具有毒性的二级代谢产物,即为真菌毒素。粮食中主要真菌毒素有黄曲霉毒素、赭曲霉毒素、玉米赤霉烯酮、呕吐毒素等,在人类密切关注粮食和食品质量安全的今天,对粮食中真菌毒素的研究越来越显得重要和迫切^[48]。研究发现,黄曲霉是粮食和食品中最常见的真菌^[49],据联合国粮食及农业组

织(Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)计算全世界 25%谷物因受真菌毒素污染而不能食用,其中受黄曲霉毒素污染最为严重^[50],主要存在于霉变的花生、大米、玉米等作物及与其相关食品中。因黄曲霉毒素具有极强的毒性和致癌性,严重威胁人类健康,近年来已成为食品安全领域的重点关注对象^[51]。

黄曲霉中存在群体感应机制,以密度依赖方式繁殖,次级代谢产物也以密度依赖方式受到调节,氧脂素已被发现在黄曲霉的群体感应中很重要,对黄曲霉群体感应的研究或为控制真菌毒素的产生提供新思路。虽然现在针对霉菌群体感应的研究才刚刚开始,信号分子调控次级代谢产物产生的分子机制尚不清楚^[26],但是相信不久就能将其应用到人们的生活中,造福人类。

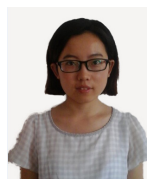
参考文献

- [1] Yu JH, Keller N. Regulation of secondary metabolism in filamentous fungi [J]. *Annu Rev Phytopathol*, 2005, 43: 437–458.
- [2] Molyneux RJ, Mahoney N, Kim JH. Mycotoxins in edible tree nuts [J]. *Int J Food Microbiol* 2007, 119(1-2):72–78.
- [3] Kurtzman CP, Horn BW, Hesseltine CW. *Aspergillus nomius*, a new aflatoxin-producing species related to *Aspergillus flavus* and *Aspergillus tamari* [J]. *Antonie van Leeuwenhoek*, 1987, 53(3): 147–158.
- [4] 郁庆福. 《现代卫生微生物学》[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995.
YU QF. The modern health microbiology [M]. Beijing: People's Medical Press, 1995.
- [5] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins [J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2010, 94: v–vii, 1–412.
- [6] Carlson MA, Barger CB, Benson RC, et al. An automated, handheld biosensor for aflatoxin [J]. *Biosens Bioelectron*, 2000, 14(10-11): 841–848.
- [7] Jaimez J, Fente CA, Vazquez I, et al. Application of the assay of aflatoxins by liquid chromatography with fluorescence detection in food analysis [J]. *J Chromatogr A*, 2000, 882(1–2): 1–10.
- [8] 吴丹. 黄曲霉毒素在粮食和食品中的危害及防治[J]. *粮食加工*, 2007, 32(3): 91–94.
Wu D. Hazard of aflatoxin in oil and grain product and its prevention food [J]. *Grain Proc*, 2007, (03): 91–94.
- [9] 梁雅婷. 亚麻酸抑制黄曲霉毒素合成的代谢调控研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
Liang YT. Linolenic acid inhibits aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus*: a metabolic regulation study [D]. Suzhou: Suzhou University, 2013.
- [10] 徐进, 罗雪云. 黄曲霉毒素生物合成的分子生物学[J]. *卫生研究*, 2003, 32(6): 628–631, 636.
Xu J, Luo XY. Molecular biology of aflatoxin biosynthesis [J]. *J Hyg Res*, 2003, 32(6): 628–631, 636.
- [11] 廖伯寿. 花生黄曲霉毒素污染治理. 中国种植业优质高产技术丛书—花生[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2003.
Liao BS. Peanut aflatoxin contamination governance. China high quality and high yield planting techniques of the peanuts [M]. Wuhan: Hubei Science and Technology Press, 2003.
- [12] Shyu RH, Shyu HF, Liu HW, et al. Colloidal gold-based immunochromatographic assay for detection of ricin [J]. *Toxicon*, 2002, 40(3): 255–258.
- [13] Egner PA, Wang JB, Zhu YR, et al. Chlorophyllin intervention reduces aflatoxin-DNA adducts in individuals at high risk for liver cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 2001, 98(25): 14601–10606.
- [14] Ren Y, Zhang Y, Shao S, et al. Simultaneous determination of multi-component mycotoxin contaminants in foods and feeds by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1143(1–2): 48–64.
- [15] IARC-WHO. Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins [Z]. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* Lyon France, 1993, 56: 245–362.
- [16] Elisabete YS, Mario A, Fabia Y, et al. Evaluation of fumonisin -aflatoxin co-occurrence in Brazilian corn hybrids by ELISA [J]. *Food Addit Contam*, 2001, 18(8): 719–729.
- [17] 陈光明, 刘建军, 刘桂兰, 等. 霉菌毒素的研究进展[J]. *畜牧与饲料科学*, 2014, 35(12): 122–124.
Chen GM, Liu JJ, Liu GL, et al. Research progress on mycotoxin [J]. *Anim Husbandry & Feed Sci*, 2014, 35(12): 122–124.
- [18] 王松雪, 鲁沙沙, 张艳, 等. 国内外真菌毒素检测标准制订现状与进展[J]. *食品工业科技*, 2011, (03): 408–412, 416.
Wang SX, Lu SS, Zhang Y, et al. Current status and advances in the standards of mycotoxin detection [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2011, (03): 408–412, 416.
- [19] GB 2761-2011 食品安全国家标准食品中真菌毒素限量[S].
GB 2761-2011 National food safety standard maximum levels of mycotoxins in foods [S].
- [20] Yu J, Cleveland TE, Nierman WC, et al. *Aspergillus flavus* genomics: gateway to human and animal health, food safety, and crop resistance to diseases [J]. *Rev Iberoam Micol*, 2005, 22(4): 194–202.
- [21] Lewis L, Onsongo M, Njapau H, et al. Aflatoxin contamination of commercial maize products during an outbreak of acute aflatoxicosis in eastern and central Kenya [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(12): 1763–1767.
- [22] Affeldt KJ, Brodhagen M, Keller NP. *Aspergillus* oxylipin signaling and quorum sensing pathways depend on G protein-coupled receptors [J]. *Toxins*, 2012, 4(9): 695–717.
- [23] Hedayati MT, Pasqualotto AC, Warn PA, et al. *Aspergillus flavus*: human pathogen, allergen and mycotoxin producer [J]. *Microbiol*, 2007, 153(6): 1677–1692.
- [24] Scheidegger KA, Payne GA. Unlocking the secrets behind secondary metabolism: a review of *Aspergillus flavus* from pathogenicity to functional genomics [J]. *Toxin Rev*, 2003, 22(2–3): 423–459.
- [25] Amare MG, Keller NP. Molecular mechanisms of *Aspergillus flavus* secondary metabolism and development [J]. *Fungal Genet Biol*, 2014, 66: 11–18.
- [26] 徐博恒, 谢林香, 张燎原. 真菌群体感应现象的研究进展[J]. *微生物学杂志*, 2014, 34(5): 100–105.
Xu BH, Xie LX, Zhang LY. The research progress of fungus quorum sensing phenomenon [J]. *J Microbiol*, 2014, (5): 100–105.
- [27] Brown SH, Zarnowski R, Sharpee WC, et al. Morphological transitions governed by density dependence and lipoxigenase activity in *Aspergillus*

- flavus* [J]. Appl Environ Microbiol, 2008, 74(18): 5674–5685.
- [28] Raina S, Odell M, Keshavarz T. Quorum sensing as a method for improving sclerotin production in *Penicillium sclerotiorum* [J]. J Biotechnol, 2010, 148(2): 91–98.
- [29] SRaina S, De Vizio D, Palonen E K, *et al.* Is quorum sensing involved in lovastatin production in the filamentous fungus *Aspergillus terreus*? [J]. Proc Biochem, 2012, 47(5): 843–852.
- [30] Williams HE, Steele JCP, Clements MO, *et al.* γ -Heptalactone is an endogenously produced quorum-sensing molecule regulating growth and secondary metabolite production by *Aspergillus nidulans* [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2012, 96(3): 773–781.
- [31] Tsitsigiannis DI, Zarnowski R, Keller NP. The lipid body protein, PpoA, coordinates sexual and asexual sporulation in *Aspergillus nidulans* [J]. J Biol Chem, 2004, 279(12): 11344–11353.
- [32] Tsitsigiannis DI, Kowieski TM, Zarnowski R, *et al.* Endogenous lipogenic regulators of spore balance in *Aspergillus nidulans* [J]. Eukaryot Cell, 2004, 3(6): 1398–1411.
- [33] Tsitsigiannis DI, Kowieski TM, Zarnowski R, *et al.* Three putative oxylipin biosynthetic genes integrate sexual and asexual development in *Aspergillus nidulans* [J]. Microbiol, 2005, 151(6): 1809–1821.
- [34] Tsitsigiannis DI, Keller NP. Oxylipins act as determinants of natural product biosynthesis and seed colonization in *Aspergillus nidulans* [J]. Mol Microbiol, 2006, 59(3): 882–892.
- [35] McDonald T, Brown D, Keller NP, *et al.* RNA silencing of mycotoxin production in *Aspergillus* and *Fusarium* species [J]. Mol Plant-microbe In, 2005, 18(6): 539–545.
- [36] He ZM, Price MS, OBrian GR, *et al.* Improved protocols for functional analysis in the pathogenic fungus *Aspergillus flavus* [J]. BMC Microbiol, 2007, 7(1): 104.
- [37] Brown SH, Scott JB, Bhaheetharan J, *et al.* Oxygenase coordination is required for morphological transition and the host-fungus interaction of *Aspergillus flavus* [J]. Mol Plant-microbe In, 2009, 22(7): 882–894.
- [38] Yan S, Liang Y, Zhang J, *et al.* Autoxidated linolenic acid inhibits aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus flavus* via oxylipin species [Z]. Fungal Genet Biol, 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fgb.2014.11.005>.
- [39] Scarpari M, Punelli M, Scala V, *et al.* Lipids in *Aspergillus flavus*-maize interaction [J]. Front Microbiol, 2014, 5: 1–9.
- [40] Calvo AM, Gardner HW, Keller NP. Genetic connection between fatty acid metabolism and sporulation in *Aspergillus nidulans* [J]. J Biol Chem, 2001, 276(28): 26766–26774.
- [41] Tsitsigiannis DI, Kowieski TM, Zarnowski R, *et al.* Endogenous lipogenic regulators of spore balance in *Aspergillus nidulans* [J]. Eukaryotic Cell, 2004, 3(6): 1398–1411.
- [42] Klose J, De Sa MM, Kronstad JW. Lipid-induced filamentous growth in *Ustilago maydis* [J]. Mol Microbiol, 2004, 52(3): 823–835.
- [43] 姜庆任, 黄家权, 王后苗, 等. 脂氧合酶与作物黄曲霉毒素污染抗性关系研究进展[J]. 中国油料作物学报, 2014, 36(1): 127–134.
- Lou QR, Huang JQ, Wang HM, *et al.* Lipoxigenase and crop aflatoxin contamination resistance relations research progress [J]. Chin J Oil-bearing Crop, 2014, 4 (1): 127–134.
- [44] Calvo AM, Hinze LL, Gardner HW, *et al.* Sporogenic effect of polyunsaturated fatty acids on development of *Aspergillus* spp [J]. Appl Environ Microb, 1999, 65(8): 3668–3673.
- [45] Tsitsigiannis DI, Keller NP. Oxylipins as developmental and host-fungal communication signals [J]. Trend Microbiol, 2007, 15(3): 109–118.
- [46] Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation [J]. Arterioscl Throm Vas, 2011, 31(5): 986–1000.
- [47] Singh RK, Gupta S, Dastidar S, *et al.* Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics [J]. Pharmacol, 2010, 85(6): 336–349.
- [48] 郭卫. 粮食霉变过程品质变化及毒素识别初探[D]. 郑州: 河南工业大学, 2011.
- Guo W. Preliminary studies of changes and identification of toxins during grain mellowing [D]. Zhengzhou: Henan University of Technology, 2011.
- [49] 许艳丽. 产黄曲霉毒素菌株的检测方法及产毒条件的研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2008.
- Xu YL. Study on the determination of aflatoxin-producing *Aspergillus* strains and the conditions of aflatoxins production [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2008.
- [50] 罗自生, 秦雨, 徐艳群, 等. 黄曲霉毒素的生物合成、代谢和毒性研究进展[J]. 食品科学, 2015, 36(3): 250–257.
- Luo ZS, Qin Y, Xu YQ, *et al.* Recent progress in the biosynthesis, metabolism and toxicity of aflatoxins [J]. Food Sci, 2015, 36(3): 250–257.
- [51] 李少晖, 任丹丹, 谢云峰, 等. 食品中黄曲霉毒素检测方法研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(4): 1107–1115.
- Li SH, Ren DD, Xie YF, *et al.* Research progress on determination methods of aflatoxins in foodstuffs [J]. J Food Saf Qual, 2015, 6(4): 1107–1115.

(责任编辑: 李振飞)

作者简介



李彩艳, 硕士, 主要研究方向为粮食霉菌群体感应。
E-mail: lcy9048@163.com



梁志宏, 副教授, 主要研究方向为食品微生物。
E-mail: lzh01@cau.edu.cn