

棒曲霉素的生物合成、调控机制及其控制技术 研究进展

李博强¹, 陈 勇^{1,2}, 徐小迪^{1,2}, 王 晓^{1,2}, 田世平^{1,2*}

(1. 中国科学院植物研究所, 北方资源植物重点实验室, 北京 100093; 2. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘 要: 棒曲霉素(patulin)是一种真菌的次生代谢产物。它对人和动物具有急性和慢性毒性, 是污染水果及其加工制品的最重要的真菌毒素之一。食品中的棒曲霉素污染是一个全球性的问题, 受到世界各国的关注, 100多个国家和地区对果汁等水果加工制品中棒曲霉素的最高含量做了限定。棒曲霉素主要由青霉属、曲霉属、拟青霉属和丝衣霉属中的部分真菌产生。其中, 扩展青霉(*Penicillium expansum*)是生产上棒曲霉素最重要的产生菌, 因此成为研究棒曲霉素生物合成和调控机制的模式材料。近年来, 随着食品安全问题越来越被人们重视, 水果及其加工制品的真菌毒素污染问题也受到越来越多的关注, 相关领域的研究逐渐成为热点。本文主要阐述了棒曲霉素的生物合成途径、分子基础、内外源调控因子和分子调控机制以及控制技术等方面的最新研究进展, 并展望了棒曲霉素相关研究未来的重点。

关键词: 水果及加工制品; 真菌毒素; 青霉; 分子基础; 生物降解

Research progress on biosynthesis, regulating mechanisms and control technologies of patulin

LI Bo-Qiang¹, CHEN Yong^{1,2}, XU Xiao-Di^{1,2}, WANG Xiao^{1,2}, TIAN Shi-Ping^{1,2*}

(1. Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Key Laboratory of Plant Resources, Beijing 100093, China;
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

ABSTRACT: Patulin is a kind of secondary metabolites of fungi, with acute and chronic toxicity to human and animals. It is one of the most important mycotoxins contaminating fruits and their processed products. Contamination of patulin in food is a global problem, and attracts worldwide attention. Now, more than 100 countries and regions have defined the maximum content of patulin in processed fruit products, such as apple juice, and so on. Patulin is mainly produced by some fungal species from genera of *Penicillium*, *Aspergillus*, *Paecilomyces*, and *Byssoschlamys*. Among them, *Penicillium expansum* is the most important patulin producer in food industry, therefore becomes the model material by worldwide scientists for studying patulin biosynthesis and involved regulating mechanisms. In recent years, more and more attentions have been paid to the problem of food safety, and contamination of mycotoxins in fruits and processed products has been a hot topic. This review mainly described the advances in

基金项目: “十三五”国家重点研发计划项目(2016YFD0400902)、国家自然科学基金项目(31530057、31371863)

Fund: Supported by the National Key Research and Development Program of China (2016YFD0400902) and the National Natural Science Foundation of China (31530057, 31371863)

*通讯作者: 田世平, 博士, 研究员, 主要研究方向果蔬采后生物学及品质安全控制技术。E-mail: tsp@ibcas.ac.cn

*Corresponding author: TIAN Shi-Ping, Ph.D, Professor, Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Nanxincun 20, Haidian District, Beijing 100093, China. E-mail: tsp@ibcas.ac.cn

researches about patulin biosynthetic pathway, molecular basis, molecular regulating mechanisms, and control technologies, meanwhile the future researches on patulin were suggested as well.

KEY WORDS: fruits and processed products; mycotoxin; *Penicillium*; molecular basis; biodegradation

1 引言

棒曲霉素(patulin, 分子式 $C_7H_6O_4$), 也叫展青霉素, 是一种杂环内酯结构化合物。它易溶于水及乙醇、乙酸乙酯等极性有机溶剂, 酸性条件下结构稳定, 对光较敏感。棒曲霉素主要由青霉属(*Penicillium*)、曲霉属(*Aspergillus*)、拟青霉属(*Paecilomyces*)和丝衣霉属(*Byssosclamyces*)中的部分真菌产生^[1]。棒曲霉素最早于 20 世纪 40 年代作为一种广谱的抗生素被人们发现^[2], 但后来研究表明它对人和动物具有较强的毒副作用, 因此在 20 世纪 60 年代被归类为真菌毒素^[3]。棒曲霉素是污染水果及其加工制品(例如苹果汁、果酱等)最重要的真菌毒素之一。

棒曲霉素对人和动物的危害包括侵害各种脏器、皮肤组织、神经系统等, 引起组织和器官病变, 产生急性或慢性中毒症状^[4]。棒曲霉素通常随果实加工原料而进入食品链, 给消费者的健康带来危害。目前, 世界上 100 多个国家和地区对果汁等加工制品的棒曲霉素最高含量做了限定。中国、美国、欧盟等国家和地区规定果汁中棒曲霉素的限量为 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 欧盟规定婴幼儿食品中棒曲霉素的限量为 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[5], 世界健康组织建议每人每天棒曲霉素的摄入量不得超过 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[6]。棒曲霉素对水果及其加工制品的污染是一个全球性问题, 引起全世界科学家的广泛关注, 成为近年来食品安全领域的研究热点。Spadaro 等^[7]对欧洲市场上 135 份苹果制品的检测结果表明, 棒曲霉素检出率为 34.8%, 部分产品的含量超过了欧盟的最高限量。张亚健等^[8]对我国水果制品棒曲霉素的污染情况进行检测, 结果表明在水果原汁、果原酱等半成品中棒曲霉素的检出率达 76.9%, 含量为 18~953 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 水果加工成品中棒曲霉素的检出率达 19.6%, 含量为 4~262 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。本文主要从棒曲霉素的生物合成、调控机制以及控制技术等方面对最新的研究进展进行综述。

2 棒曲霉素生物合成的分子基础

2.1 棒曲霉素生物合成的生化途径

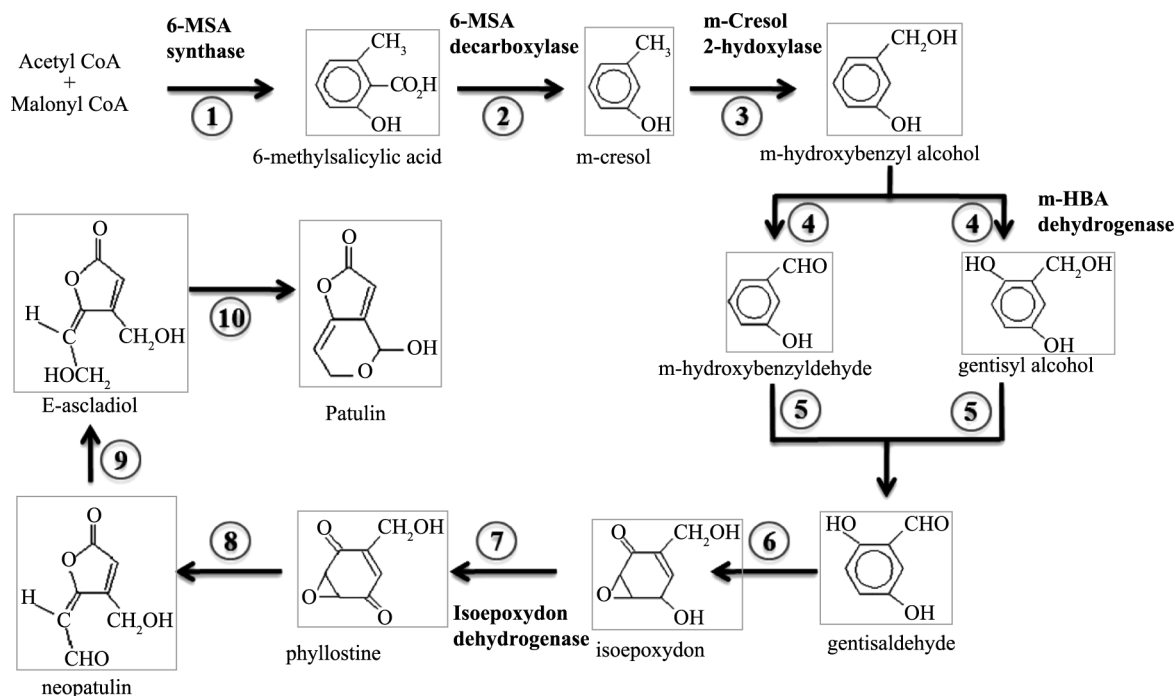
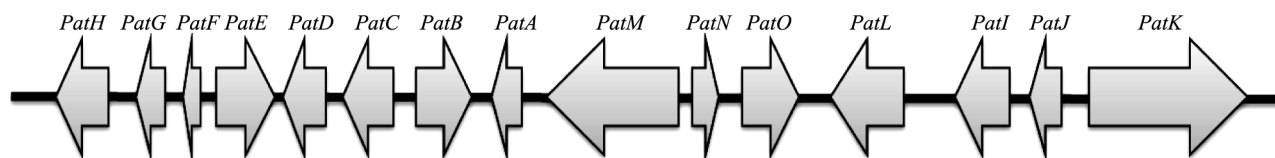
20 世纪 70~80 年代, 通过同位素标记前体物的掺入以及生物合成阻断突变株中关键中间产物的鉴别等方法基本上确定棒曲霉素的生物合成途径包括 10 步酶催化的反应(图 1)^[9], 但是合成途径中的有些步骤一直存在争议^[10]。与此同时, 参与棒曲霉素生物合成的一些催化酶通过生物化学方法逐渐被鉴定出来, 包括 6-甲基水杨酸合酶(6-MSA

synthase)、6-甲基水杨酸脱羧酶(6-MSA decarboxylase)、间-甲酚羟基化酶(*m*-cresol 2-hydroxylase)、间-羟基苯甲醇脱氢酶(*m*-HBA dehydrogenase)和异顶环氧菌素脱氢酶(isoepoxydon dehydrogenase), 它们主要负责催化第 1~4 步和第 7 步的反应^[11,9]。其中, 棒曲霉素在生物体内合成途径的第一步反应是棒曲霉素合成的关键步骤, 该反应由 1 分子的乙酰辅酶 A 和 3 分子的丙二酰辅酶 A 经过缩合反应转化成 6-甲基水杨酸(6-methylsalicylic acid, 6-MSA), 由 6-甲基水杨酸合酶组成的一个 760 kDa 的同源四聚体负责催化^[9]。

2.2 棒曲霉素生物合成的分子基础

20 世纪 90 年代, 随着分子生物学技术的快速发展, 一些参与棒曲霉素合成的酶的编码基因逐渐被克隆出来。首先, 6-甲基水杨酸合酶的编码基因分别从 *Penicillium patulum* 和 *Penicillium urticae* 中得到克隆^[11,12]。随后, 部分其他相关的基因或片段也陆续得到克隆^[13], 但相关研究总体进展缓慢, 大部分的编码基因及其功能仍不清楚。根据其他微生物中类似次生代谢产物的合成途径推测, 棒曲霉素生物合成的编码基因可能是由 10 个以上基因构成的基因簇^[14]。

基因测序技术的快速发展为研究棒曲霉素生物合成的分子机制提供了强有力的帮助。研究人员从完成测序的棒曲霉(*Aspergillus clavatus*)NRRL 1 菌株基因组中鉴定到了一个棒曲霉素合成的基因簇, 该基因簇由 15 个基因组成^[15]。目前, 大部分已知的棒曲霉素产生菌主要来自青霉属(*Pecinillium*), 其中扩展青霉(*Penicillium expansum*)是苹果、梨、桃等大宗果实采后的重要病原菌, 也是生产上棒曲霉素的主要产生菌, 因此解析扩展青霉中棒曲霉素生物合成和调控的分子机制对控制食品中棒曲霉素的污染具有更重要的意义。Li 等^[16]基于二代测序技术对从苹果果实分离的 *P. expansum* T01 菌株进行了全基因组测序, 获得了 33.52 Mb 的高质量基因组草图, 并成功鉴定到一个完整的棒曲霉素合成基因簇。该基因簇全长约 41 kb, 由 15 个基因(*PatA~PatO*)组成, 包括 1 个推测的转录因子编码基因(*PatL*)、3 个转运蛋白编码基因(*PatM*、*PatC* 和 *PatA*)、9 个催化酶编码基因(*PatB*、*PatD*、*PatE*、*PatG*、*PatH*、*PatI*、*PatK*、*PatN*、*PatO*)以及 2 个功能未知的基因(*PatF* 和 *PatJ*)(图 2)。Banani 等^[17]通过全基因组测序的方法在灰黄青霉(*Penicillium griseofulvum*)中也鉴定到了完整的棒曲霉素合成基因簇。对比发现, 2 种青霉病菌中棒曲霉素合成基因簇的基因组成和排列顺序相同, 但与曲霉菌 *A. clavatus* 的基因簇相比在基因排列上有明显差异。

图1 棒曲霉素的生化合成途径(修改自 Moake 等^[9])Fig. 1 Biosynthetic pathway of patulin^[9]图2 扩展青霉中的棒曲霉素合成基因簇(修改自 Li 等^[16])Fig. 2 Patulin gene cluster in *Penicillium expansum*^[16]

Li 等^[16]结合转录组和 real-time PCR 分析发现,棒曲霉素合成基因簇的所有基因在利于毒素产生的条件下表达量均显著增加,表明这些基因可能均参与棒曲霉素的合成。目前,部分基因已经被证明在棒曲霉素合成中起到关键作用。Sanzani 等^[18]利用 T-DNA 插入的方法打断了 *PatK* 基因,突变株棒曲霉素的产量降到野生型的 60%左右。Barad 等^[19]通过 RNAi 的方法抑制 *PatN* 的表达,将毒素产量降到野生型的 10%左右。Li 等^[16]和 Ballester 等^[20]通过基因敲除的方法将 *PatK*、*PatL* 和 *PatN* 完全敲除,结果表明这 3 个基因的敲除突变株几乎完全丧失了棒曲霉素的合成能力。上述研究表明,*PatK*、*PatL* 和 *PatN* 是棒曲霉素合成的关键基因,基因簇中其他基因在棒曲霉素合成中的作用还有待进一步研究。

3 棒曲霉素生物合成的调控机制

3.1 外源因子对棒曲霉素合成的影响

寄主的种类和品种对果实中棒曲霉素的积累有重要

影响。McCallum 等^[21]研究发现,在相同贮藏条件下,*P. expansum* 侵染后在梨果实上产生的毒素高于苹果果实。同样接种 *P. expansum* 的苹果果实上,Golden Supreme 品种上棒曲霉素的积累显著高于 Empire 品种^[22],由此推测不同果实中糖、酸、蛋白质等营养成分含量的差异可能是影响果实中棒曲霉素积累的主要因素。Zong 等^[23]研究表明,碳源和氮源确实对 *P. expansum* 棒曲霉素合成有显著的影响。通过对 11 种碳源和 11 种氮源对 *P. expansum* 产毒能力影响的比较分析发现,麦芽糖、葡萄糖、果糖、蔗糖等作为碳源的培养基中,棒曲霉素合成量较高,而乳糖、苹果酸、纤维素等碳源不利于毒素的产生;有机复合氮源比无机氮源更有利于毒素产生,其中铵盐最不利于棒曲霉素的合成。Kumar 等^[24]发现不同的碳源浓度对 *P. expansum* 棒曲霉素的合成也有影响,高浓度的蔗糖不利于棒曲霉素的合成。

一些重要的环境因子,如温度、pH、水分活度(*Aw*)和气体成分等也影响 *P. expansum* 中棒曲霉素的合成。Tannous 等^[25]发现在 4~30 °C 的范围内 16 °C 最利于棒曲霉

素的产生,而培养温度上升到 24 ℃和 30 ℃时棒曲霉素的产量显著降低。同时,Aw 从 0.99 降到 0.95 时毒素的产量显著降低,降到 0.85 时几乎检测不到棒曲霉素,表明棒曲霉素的合成需要较高的水分活度。pH 是重要的环境参数,对真菌的生长和代谢具有调控作用。Zong 等^[23]检测了 pH 3~8 范围内 *P. expansum* 棒曲霉素产量的变化,发现在培养液 pH 为 5 时毒素产量最高。此外,研究还发现贮藏在低氧、高二氧化碳条件下的苹果果实不易受到棒曲霉素的污染,表明气体条件可以影响棒曲霉素的合成^[26]。

3.2 棒曲霉素生物合成调控的分子机制

真菌毒素等次生代谢产物的合成受控于一套复杂而多层次的调控网络^[14]。在丝状真菌的次生代谢基因簇中,除了生物合成相关酶的编码基因外,一般还有一个基因编码基因簇特异性的转录因子,调控基因簇内其他基因的表达^[27]。比较典型的是黄曲霉等真菌中的转录因子 AflR,它是由 *aflR* 基因编码的 Zn(II)₂Cys₆ 型转录因子,识别并结合黄曲霉毒素(aflatoxins)生物合成基因的启动子区特有序列(5'-TCGN₅CGR-3'),调控黄曲霉毒素的生物合成^[28]。在棒曲霉素合成基因簇中也有一个基因(*PatL*)编码 Zn(II)₂Cys₆ 型转录因子。Li 等^[16]进一步研究发现 *PatL* 定位于细胞核。当 *PatL* 基因被敲除后, *P. expansum* 完全丧失了产毒能力,同时棒曲霉素合成基因簇内所有其他基因的表达量均显著下调。上述研究表明, *PePatL* 可能是调控棒曲霉素生物合成的特异性转录因子。

除特异性的转录因子外,全局性的调控因子也参与次生代谢产物合成的调控。*LaeA* 是在构巢曲霉(*Aspergillus nidulans*)中最先被发现的全局性调控因子^[29]。在扩展青霉中,Kumar 等^[24]敲除了分别来自中国 and 以色列的 2 个 *P. expansum* 菌株(*Pe-T01* 和 *Pe21*)中的 *LaeA* 基因,发现敲除突变株中棒曲霉素的合成显著下降,同时棒曲霉素合成基因簇中绝大部分基因都显著下调表达,说明 *LaeA* 是棒曲霉素合成的正调控因子。关于 *LaeA* 调控棒曲霉素合成的具体机制尚不清楚。在曲霉菌中, *LaeA* 作为一个全局性调控因子对性/无性繁殖、次生代谢等多个生物学过程均有调控作用^[30,31],而且受 *LaeA* 调控的基因具有一定的位置特异性,表明 *LaeA* 可能通过识别染色体上的特异性位点或结构来调控特定基因的表达^[32]。*LaeA* 具有甲基转移酶的保守结构域,它对次生代谢的调控可能与其甲基转移作用密切相关^[32]。

4 食品中棒曲霉素的控制技术

4.1 物理和化学方法

控制果蔬加工制品棒曲霉素的污染首先要严格控制原料果的选择,加强人工拣选和清洗。由于棒曲霉素可以由腐烂部位向健康组织中扩散^[5],因此仅仅去除腐烂组织并不能完全杜绝棒曲霉素的污染。毒素一旦进入半成品和

成品中后需要通过其他的方法进行脱除。棒曲霉素的脱除主要使用物理和化学方法。物理方法是通过对果汁进行澄清处理、利用树脂的吸附作用、加热、辐射、超声波处理等来破坏棒曲霉素的化学结构。此类方法操作简单,但是脱除效率不高,易破坏食品的风味和营养价值。近年来,研究人员通过改进树脂材料等方法在提高毒素的吸附效率和特异性方面取得一些进展^[33,34]。化学方法是通过氧化剂、臭氧、食品添加剂及巯基类物质来改变棒曲霉素结构,降低或去除毒素的毒性,该方法效果较好,但易产生二次污染。宗元元等^[4]和徐明悦等^[35]对常用的物理和化学脱除技术进行了综述,本文将对近年新兴的生物降解技术进行重点介绍。

4.2 生物降解技术

4.2.1 微生物对棒曲霉素的降解作用

研究表明许多种微生物具有降解真菌毒素的能力,可以降解黄曲霉毒素、伏马菌素、赭曲霉毒素和棒曲霉素等重要真菌毒素^[36,37]。生物降解真菌毒素具有高效和特异性的优点,具有良好的应用前景。研究发现,多种酵母菌具有降解棒曲霉素的能力(表 1)^[38-45]。值得关注的是,一些已知的拮抗酵母菌株除了能控制病原真菌对采后果蔬的侵染之外,还表现出降解棒曲霉素的能力。例如, *Rhodosporidium kratochvilovae* LS11 和 *Pichia caribbica* 能在离体条件下降解高浓度的棒曲霉素,同时也能降低 *P. expansum* 侵染的苹果果实中的毒素含量^[40,46]。微生物可以将棒曲霉素转化为其他的化学物质,因此在应用生物降解技术之前必须清楚毒素降解后的化学物质种类及其毒性。现有研究表明,棒曲霉素生物降解产物的主要有 2 种,即 desoxypatulinic acid(DPA)和 ascladiol^[47]。Ianiri 等^[48]发现担子菌中锈菌亚门(pucciniomycotina)的酵母菌(例如 *Rhodosporidium kratochvilovae*)降解棒曲霉素的主要产物为 DPA,而子囊菌亚门的酵母菌(例如 *Saccharomyces cerevisiae*)降解棒曲霉素的主要产物为 ascladiol。两种产物的毒性均显著低于棒曲霉素。Zhu 等^[43]研究表明,DPA 对人类肝脏细胞没有毒性。

表 1 生物降解棒曲霉素的酵母菌
Table 1 Yeast species with biodegradation ability on patulin

拉丁名	降解产物	参考文献
<i>Candida guilliermondii</i>	ascladiol	[38]
<i>Kodameae ohmeri</i>	ascladiol	[39]
<i>Pichia caribbica</i>	未知	[40]
<i>Pichia ohmeri</i>	未知	[41]
<i>Rhodosporidium kratochvilovae</i>	DPA	[42]
<i>Rhodosporidium paludigenum</i>	DPA	[43]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	ascladiol	[44]
<i>Sporobolomyces</i> sp.	DPA 和 ascladiol	[45]

4.2.2 生物降解的机制

在水果加工产业中,除某些发酵型食品外,大部分情况下真菌毒素降解微生物不便于直接用于毒素物质的脱除。因此,需要通过对毒素生物降解机制的研究来寻找直接参与毒素降解的关键因子,进而加以利用。前人研究表明棒曲霉素的生物降解是酶促化学反应,在 *S. cerevisiae* 中,外源加入的棒曲霉素可以诱导棒曲霉素降解相关蛋白的产生,而蛋白合成抑制剂放线菌酮可以阻止这类蛋白的合成^[44]。Ianiri 等^[48]通过转录组学研究分析了酵母菌 *Sporobolomyces* sp.对棒曲霉素胁迫的响应,发现氧化还原、物质运输和蛋白质合成等多个代谢途径的基因均发生了变化,涉及的机制非常复杂。他们还通过构建酵母菌随机插入 T-DNA 突变文库的方法来寻找与棒曲霉素降解直接相关的基因,但并未得到预期的结果^[45]。最近,Chen 等^[38]利用蛋白质组学等技术对季也蒙假丝酵母(*Candida guilliermondii*)降解棒曲霉素的机制进行了研究。*C. guilliermondii* 可以在含有高浓度棒曲霉素的培养基中繁殖,还能高效降解培养基中棒曲霉素的含量。通过基于 iTRAQ 的定量蛋白质组学分析发现,使用 50 $\mu\text{g/mL}$ 的棒曲霉素处理 *C. guilliermondii* 48 h 后有 30 个蛋白的丰度发生显著变化(9 个上调蛋白、21 个下调蛋白)。其中,一个推测功能为短链脱氢酶(short-chain dehydrogenases, SDRs)的蛋白受到棒曲霉素的强烈诱导,在处理 24 h 和 48 h 后丰度分别增加了 51 和 24 倍。real-time PCR 分析发现其编码基因同样受到棒曲霉素的强烈诱导。这个蛋白可能直接参与了棒曲霉素的生物降解,其生物学功能还需要进一步验证。

5 展 望

棒曲霉素生物合成和调控机制的研究是研发新型毒素检测和控制技术的基础。近 5 年来,这一领域的研究取得了一些重要的突破。其中,*P. expansum* 等重要采后病原真菌中棒曲霉素合成基因簇的克隆和关键调控因子的鉴定为进一步开展深入研究奠定了基础。然而,目前棒曲霉素合成基因簇中大部分的基因及其编码产物的功能还不清楚,毒素合成的分子调控网络也仅仅揭开一角,仍有待系统全面地解析。在棒曲霉素污染控制技术方面可以从 2 个方向开展工作:(1)研发新型特异性的吸附材料,提高毒素的吸附效率,减少对糖、酸、风味物质的非特异性吸附;(2)从微生物中分离高效降解棒曲霉素的酶,通过生物酶制剂脱除食品中的毒素物质。

参考文献

- [1] Puel O, Galtier P, Oswald IP. Biosynthesis and toxicological effects of patulin [J]. Toxins, 2010, 2: 613–631.
- [2] Stott WT, Bullerman LB. Patulin: a mycotoxin of potential concern in foods [J]. J Milk Food Technol, 1975, 38: 695–705.
- [3] Norstadt FA, McCalla TM. Phytotoxic substance from a species of

Penicillium [J]. Science, 1963, 140: 410–411.

- [4] 宗元元, 李博强, 秦国政, 等. 棒曲霉素对果品质量安全的危害及其研究进展[J]. 中国农业科技导报, 2013, 15(4): 36–41.
Zong YY, Li BQ, Qin GZ, et al. Toxicity of patulin on fruit quality and its research progress [J]. J Agric Sci, 2013, 15(4): 36–41.
- [5] Mahunu GK, Zhang H, Yang Q, et al. Biological control of patulin by antagonistic yeast: a case study and possible model [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2016, 42: 643–655.
- [6] World Health Organization. Evaluation of certain food additives and contaminants. In: Forty-fourth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives [C]. Geneva: Technical Report Series, 1995, 859: 36–38.
- [7] Spadaro D, Ciavarella A, Frati S, et al. Incidence and level of patulin contamination in pure and mixed apple juices [J]. Food Control, 2007, 18: 1098–1102.
- [8] 张亚健, 刘阳, 邢福国. 我国浓缩苹果汁生产现状及棒曲霉素对其品质的危害[J]. 食品科技, 2009, 34: 54–57.
Zhang YJ, Liu Y, Xing FG. Domestic production status of concentrated apple juice and harm of patulin on its quality [J]. Food Sci Technol, 2009, 34: 54–57.
- [9] Moake MM, Padilla-Zakour OI, Worobo RW. Comprehensive review of patulin control methods in foods [J]. Compr Rev Food Sci Food Saf, 2005, 1: 8–21.
- [10] Iijimima H, Ebizuka Y, Sankawa U. Biosynthesis of patulin, in vitro conversion of gentisyl alcohol into patulin by microsomal enzyme(s) and retention of one of the carbinol protons in this reaction [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1986, 34: 3534–3537.
- [11] Beck J, Ripka S, Siegner A, et al. The multifunctional 6-methylsalicylic acid synthase gene of *Penicillium patulum* [J]. Eur J Biochem, 1990, 192: 487–498.
- [12] Wang IK, Reeves C, Gaucher GM. Isolation and sequencing of a genomic DNA clone containing the 3 terminus of the 6-methylsalicylic acid polyketide synthetase gene of *Penicillium urticae* [J]. Can J Microbiol, 1991, 37: 86–95.
- [13] White S, O'Callaghan J, Dobson ADW. Cloning and molecular characterization of *Penicillium expansum* genes upregulated under conditions permissive for patulin biosynthesis [J]. FEMS Microbiol Lett, 2006, 255: 17–26.
- [14] Yu JH, Keller NP. Regulation of secondary metabolism in filamentous fungi [J]. Annu Rev Phytopathol, 2005, 43: 437–458.
- [15] Artigot MP, Loiseau N, Laffitte J, et al. Molecular cloning and functional characterization of two CYP619 cytochrome P450s involved in biosynthesis of patulin in *Aspergillus clavatus* [J]. Microbiology, 2009, 155: 1738–1747.
- [16] Li BQ, Zong YY, Du ZL, et al. Genomic characterization reveals insights into patulin biosynthesis and pathogenicity in *Penicillium species* [J]. Mol Plant Microbe Interact, 2015, 28: 635–647.
- [17] Banani H, Marcet-Houben M, Ballester AR, et al. Genome sequencing and secondary metabolism of the postharvest pathogen *Penicillium griseofulvum* [J]. BMC Genomics, 2016, 17: 19.
- [18] Sanzani SM, Reverberi M, Punelli M, et al. Study on the role of patulin on pathogenicity and virulence of *Penicillium expansum* [J]. Int J Food Microbiol, 2012, 153: 323–331.

- [19] Barad S, Horowitz SB, Kobiler I, *et al.* Accumulation of the mycotoxin patulin in the presence of gluconic acid contributes to pathogenicity of *Penicillium expansum* [J]. *Mol Plant Microbe Interact*, 2014, 27: 66–77.
- [20] Ballester AR, Marcet-Houben M, Levin E, *et al.* Genome, transcriptome, and functional analyses of *Penicillium expansum* provide new insights into secondary metabolism and pathogenicity [J]. *Mol Plant Microbe Interact*, 2015, 28: 232–248.
- [21] McCallum J, Tsao R, Zhou T. Factors affecting patulin production by *Penicillium expansum* [J]. *J Food Prot*, 2002, 65: 1937–1942.
- [22] Salomao BC, Aragao GM, Churey JJ, *et al.* Influence of storage temperature and apple variety on patulin production by *Penicillium expansum* [J]. *J Food Prot*, 2009, 72: 1030–1036.
- [23] Zong YY, Li BQ, Tian SP. Effects of carbon, nitrogen and ambient pH on patulin production and related gene expression in *Penicillium expansum* [J]. *Int J Food Microbiol*, 2015, 206: 102–108.
- [24] Kumar D, Barad S, Chen Y, *et al.* LaeA regulation of secondary metabolism modulates virulence in *Penicillium expansum* and is mediated by sucrose [J]. *Mol Plant Pathol*, 2016, doi: 10.1111/mpp.12469.
- [25] Tannous J, Atoui A, El Khoury A, *et al.* A study on the physicochemical parameters for *Penicillium expansum* growth and patulin production: effect of temperature, pH, and water activity [J]. *Food Sci Nutr*, 2015, 4: 611–622.
- [26] Morales H, Sanchis V, Rovira A, *et al.* Patulin accumulation in apples during postharvest: Effect of controlled atmosphere storage and fungicide treatments [J]. *Food Control*, 2007, 18: 1443–1448.
- [27] Hoffmeister D, Keller NP. Natural products of filamentous fungi: Enzymes, genes, and their regulation [J]. *Nat Prod Rep*, 2007, 24: 393–416.
- [28] Yu J, Chang PK, Ehrlich KC, *et al.* Clustered pathway genes in aflatoxin biosynthesis [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70: 1253–1262.
- [29] Bok JW, Keller NP. LaeA, a regulator of secondary metabolism in *Aspergillus* spp [J]. *Eukaryot Cell*, 2004, 3: 527–535.
- [30] Bayram O, Krappmann S, Ni M, *et al.* VelB/VeA/LaeA complex coordinates light signal with fungal development and secondary metabolism [J]. *Science*, 2008, 320: 1504–1506.
- [31] Sarikaya Bayram O, Bayram O, Valerius O, *et al.* LaeA control of velvet family regulatory proteins for light-dependent development and fungal cell-type specificity [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6: e1001226.
- [32] Bok JW, Noordermeer D, Kale SP, *et al.* Secondary metabolic gene cluster silencing in *Aspergillus nidulans* [J]. *Mol Microbiol*, 2006, 61: 1636–1645.
- [33] Li Y, Wang J, Meng X, *et al.* Removal of patulin from aqueous solution using cross-linked chitosan beads [J]. *J Food Saf*, 2015, 35: 248–256.
- [34] Peng XN, Liu BJ, Chen W, *et al.* Effective biosorption of patulin from apple juice by cross-linked xanthated chitosan resin [J]. *Food Control*, 2015, 63: 140–146.
- [35] 徐明悦, 李洪军, 王珊, 等. 食品中展青霉素检测方法及脱除技术研究进展[J]. *食品工业科技*, 2015, 36: 375–380.
- Xu MY, Li HJ, Wang S, *et al.* Research advances in detection and removal of patulin in foods [J]. *Sci Tech Food Ind*, 2015, 36: 375–380.
- [36] Bata A, Lásztity R. Detoxification of mycotoxin-contaminated food and feed by microorganisms [J]. *Trends Food Sci Technol*, 1999, 10: 223–228.
- [37] Shetty PH, Jespersen L. *Saccharomyces cerevisiae* and lactic acid bacteria as potential mycotoxin decontaminating agents [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2006, 17: 48–55.
- [38] Chen Y, Peng HM, Wang X, *et al.* Biodegradation mechanisms of patulin in *Candida guilliermondii*: An iTRAQ-based proteomic analysis [J]. *Toxins*, 2017, 9: 48.
- [39] Dong X, Jiang W, Li C, *et al.* Patulin biodegradation by marine yeast *Kodameae ohmeri* [J]. *Food Addit Contam Part A*, 2015, 32: 352–360.
- [40] Cao J, Zhang H, Yang Q, *et al.* Efficacy of *Pichia caribbica* in controlling blue mold rot and patulin degradation in apples [J]. *Int J Food Microbiol*, 2013, 162: 167–173.
- [41] Coelho AR, Celli MG, Ono EYS, *et al.* *Penicillium expansum* versus antagonist yeasts and patulin degradation *in vitro* [J]. *Braz Arch Biol Technol*, 2007, 50: 725–733.
- [42] Castoria R, Mannina L, Durán-Patrón R, *et al.* Conversion of the mycotoxin patulin to the less toxic desoxypatulinic acid by the biocontrol yeast *Rhodospiridium kratochvilovae* strain LS11 [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 11571–11578.
- [43] Zhu R, Feussner K, Wu T, *et al.* Detoxification of mycotoxin patulin by the yeast *Rhodospiridium paludigenum* [J]. *Food Chem*, 2015, 179: 1–5.
- [44] Sumbu ZL, Thonart P, Bechet J. Action of patulin on a yeast [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1983, 45: 110–115.
- [45] Ianiri G, Idnurm A, Wright SA, *et al.* Searching for genes responsible for patulin degradation in a biocontrol yeast provides insight into the basis for resistance to this mycotoxin [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2013, 79: 3101–3115.
- [46] Castoria R, Morena V, Caputo L, *et al.* Effect of the biocontrol yeast *Rhodotorula glutinis* strain LS11 on patulin accumulation in stored apples [J]. *Phytopathology*, 2005, 95: 1271–1278.
- [47] McCormick S. Microbial detoxification of mycotoxins [J]. *J Chem Ecol*, 2013, 39: 907–918.
- [48] Ianiri G, Idnurm A, Castoria R. Transcriptomic responses of the basidiomycete yeast *Sporobolomyces* sp. to the mycotoxin patulin [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1): 210.

(责任编辑: 姚 菲)

作者简介



李博强, 副研究员, 主要研究方向为真菌毒素合成调控的分子机制及控制技术。
E-mail: bqli@ibcas.ac.cn



田世平, 研究员, 主要研究方向为果蔬采后生物学及品质安全控制技术。
E-mail: tsp@ibcas.ac.cn