

文章编号: 1004-0374(2011)03-0311-06

镰刀菌真菌毒素产生与调控机制研究进展

张岳平

(中南大学研究生院隆平分院, 长沙 410125)

摘要: 镰刀菌是一种重要的植物病原菌, 给世界范围内农作物生产带来巨大破坏。除导致产量下降外, 由其产生的镰刀菌真菌毒素能够污染农产品品质, 给动物和人类食品安全造成严重隐患。单端孢霉烯族毒素(Trichothecenes)、伏马菌素(Fumonisin)和玉米赤霉烯酮(Zearalenone)是三种最重要的镰刀菌真菌毒素。镰刀菌真菌毒素的生物合成与生产受到体内一系列相关功能基因的调控; 此外, pH值、碳氮比等环境条件也能影响真菌毒素的产量。本文简述了镰刀菌真菌毒素在产生机理、主要分类、致病性以及调控因素等方面的研究进展。

关键词: 镰刀菌; 真菌毒素; 食品安全; 致病性; 研究进展

中图分类号: Q939.5 **文献标识码:** A

The research advance of biosynthesis and regulation mechanism on *Fusarium* mycotoxins

ZHANG Yue-Ping

(Longping College of Graduate School, Central South University, Changsha 410125, China)

Abstract: *Fusarium* spp. are particularly significant filamentous pathogen fungi, which can cause severe yield loss worldwide. In addition to yield losses, infested agricultural products are often contaminated with mycotoxins that are harmful to humans and animals. The trichothecenes, fumonisin, and zearalenone are three most important mycotoxins of *Fusarium* spp. With the developments of complete genomes of the *Fusarium* spp., more and more genes and gene clusters are being reported to regulate the biosynthesis and production. The conditions of environment, such as pH, and the ratio of carbon/ nitrogen, are also involved in regulation of the mycotoxins production. This article summarizes the recent progress and current state of knowledge and highlight of toxicity mechanism, major kinds, pathogenesis, and regulation factors in *Fusarium* mycotoxins.

Key words: *Fusarium*; mycotoxins; food security; pathogenesis; research advance

镰刀菌(*Fusarium* spp.)是一种重要的植物病原菌, 属无性真菌类, 有性时期为子囊菌门, 种类繁多、分布极广, 普遍存在于土壤及动植物有机体上^[1]。该菌易侵染多种粮食和经济作物, 引起根腐、茎腐和穗(粒)腐等多种病害, 造成作物减产, 给世界范围内农作物生产带来严重破坏。据悉, 全世界每年由于镰刀菌引起的农产品产量损失达数百亿美元^[2,3]。此外, 镰刀菌能产生一些次生代谢产物称为真菌毒素, 造成农产品品质受到污染, 给动物和人类食品安全带来巨大隐患^[4,5]。据联合国粮农组织(FAO)统计, 世界范围内约有

25%的农作物产品不同程度地受到真菌毒素的污染, 食用被污染的农产品能致畸、致癌, 严重威胁到动物和人类健康^[6]。

镰刀菌真菌毒素种类较多, 单端孢霉烯族毒素(Trichothecenes)、伏马菌素(Fumonisin)和玉米赤霉烯

收稿日期: 2010-08-20; 修回日期: 2010-11-18

基金项目: 国家高技术研究发展计划(“863”计划)(2006AA10Z1A6-3); 国家“十一五”重大科技攻关项目(2006BA520A01)

通讯作者: E-mail: zap121715@163.com

酮(Zearalenone)是三类最主要的镰刀菌真菌毒素,主要由禾谷镰刀菌(*F. graminearum*)、轮枝镰刀菌(*F. verticillioides*)和大刀镰刀菌(*F. culmorum*)等产生^[6,7]。近年来,随着镰刀菌属全基因组测序工作的巨大突破,镰刀菌真菌毒素的分子生物学研究正逐渐成为研究热点并不断取得重要进展^[8-10]。镰刀菌基因组中一系列参与调控真菌毒素生物合成的相关功能基因和基因簇正日渐被发掘和研究^[11-13]。鉴于镰刀菌真菌毒素对农产品的污染严重而又广泛存在,对人类健康和粮食安全形成巨大威胁,且长期以来一直被严重忽视,因此,进一步增进对其了解和认识成为亟待解决的问题。本文综述几种最重要的镰刀菌真菌毒素在致病机理、检测方法以及调控因素等方面的最新研究进展,并结合自身相关研究基础提出了展望,以期为更好地理解 and 深入研究镰刀菌真菌毒素产毒机理和调控机制,为确保农作物高产和粮食安全提供理论基础。

1 镰刀菌真菌毒素的主要种类与致病机理

1.1 单端孢霉烯族毒素

单端孢霉烯族毒素是主要由禾谷镰刀菌在低温条件下产生的重要次生代谢产物,自然界中广泛存在,多见于久储藏的粮食作物中,误食后易导致严重疾病甚至死亡。该镰刀菌毒素主要有A、B型两种不同的化学结构形式,主要指A型T-2毒素、B型脱氧雪腐镰刀菌烯醇毒素(Deoxynivalenol, DON),其中T-2毒性很强,而DON为禾谷镰刀菌产生的最主要真菌毒素。图1注明了其化学结构式^[14]。单端孢霉烯族毒素的致病机理主要是抑制蛋白质、RNA、DNA等大分子物质的合成,破坏细胞膜和酶类的功能,对造血系统和免疫系统有很强的毒性。食用该毒素易导致恶心、呕吐、出血性腹泻以及体内器官出血性坏死等。T-2毒素还能引起骨髓坏死,导致血液白细胞数量减少^[9,14,15]。DON毒素相对T-2较小,但全球范围的小麦、大麦、燕麦等农产品极易受到

该毒素污染。且DON的另一个显著特征是能在动物和人体内以很低的浓度引起疾病,研究表明,若摄入量超过0.25 mg/kg 体重,则导致小鼠免疫系统受损,猪类甚至更为敏感^[6,16]。

1.2 伏马菌素

伏马菌素是一种主要由轮枝镰刀菌产生的、主要存在于玉米等农产品中的真菌毒素。伏马菌素在全世界范围内广泛存在,主要以FB₁、FB₂和FB₃三种形式存在,其中FB₁是危害最广和研究最多的伏马菌素,其化学结构式见图1^[14]。伏马菌素对动物危害性严重,不同动物种类主要危害的器官有差异,例如可引起马脑组织坏死,严重时可致死;同时能引起大鼠的肝肾脏病变和猪的慢性肺病^[11,17]。伏马菌素与人类某些癌症的发生密切相关。FB₁更是普遍存在于人类日常饮食之中,并被国际癌症研究中心(IARC)评定为2B类致癌物^[6,18]。目前,伏马菌素致病机理尚未十分明确,可能存在多种生物机制导致其具有致癌性。研究表明,FB₁能通过诱导染色体和微核变异引发大鼠的肝脏癌变^[19]。进一步分析发现,FB₁可能主要通过引发DNA的过氧化损伤而致病^[19,20]。另一种可能机理是,FB₁参与破坏鞘脂类生物调控途径和抑制神经酰胺酶合成^[21]。也有报道称,FB₁通过扰乱正常的细胞分化和凋亡进程而引起癌变^[24]。

1.3 玉米赤霉烯酮

玉米赤霉烯酮是一种相对低毒的真菌毒素,主要由一些重要的土壤镰刀菌类产生,诸如禾谷镰刀菌、大刀镰刀菌等。玉米、高粱、小麦和水稻等常见农产品常受其污染。此外,面粉、啤酒等农产品加工品中也常能检测到该毒素的存在。该毒素能导致猪的生殖系统障碍,同时也能引起肝脏病变,还能导致大鼠的肺功能降低^[23,24]。对人体,玉米赤霉烯酮能够降低女性子宫内黄酮体分泌和影响子宫组织形态,导致生殖疾病;最新研究发现,其还可能通过调控雌性激素而诱导女性

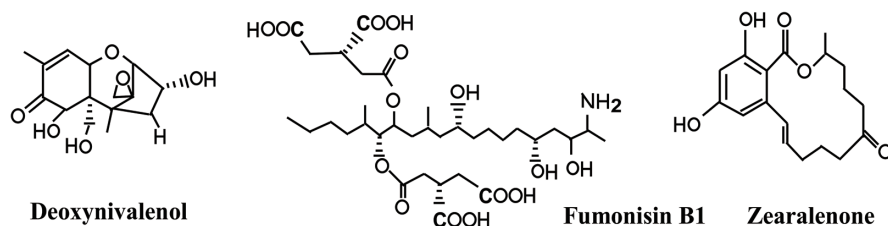


图1 几种重要的镰刀菌真菌毒素结构图

乳腺癌的发生, 被国际癌症研究中心归类为3类致癌物^[6,15,25]。其相关的致病机制正在研究中。据报道, 其可能通过诱导 DNA 加和物的形成导致动物或人类肝脏、肾脏等功能病变^[26]。最近发现, 玉米赤霉烯酮能够作用于线粒体和溶酶体而诱发脂质过氧化, 抑制蛋白质和 DNA 合成, 并最终造成细胞病变和死亡^[26-28]。

2 真菌毒素与镰刀菌的生长及其对植物的致病性

2.1 真菌毒素与镰刀菌的生长

类似于色素、抗生素等, 真菌毒素也是镰刀菌在自然生长过程中天然产生的一种次生代谢产物。镰刀菌毒素的产生往往与镰刀菌细胞分化与生长以及对外界环境的反应等因素密切相关。研究指出, 镰刀菌孢子形成与产孢量等生长过程与其真菌毒素的生物合成与生产量具有紧密联系。实验表明, 一些基因敲除突变体在影响到产孢和菌丝生长的同时, 也抑制了毒素的形成。例如, Zhou 等^[29]报道, 将禾谷镰刀菌 *CIDI* 基因敲除后, 突变体相比野生型 DON 的产量显著下降, 同时突变体也表现出营养生长、产孢和性繁殖等能力缺陷。Kim 和 Woloshuk^[30]也指出, 轮枝镰刀菌 *AREA* 基因缺失后, 营养生长显著下降的同时完全丧失了 FB_1 的合成能力。作者研究表明轮枝镰刀菌的毒素生物合成过程同时受到丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导途径的影响 (待发表资料)。但事实上, 镰刀菌的生长与次生代谢产物的产生具有非常复杂的联系, 迄今为止, 其具体机制尚不十分清楚。表1列出了几种常见的镰刀菌毒素的产生与镰刀菌自身的生长发展进程的关系。

2.2 镰刀菌真菌毒素与植物致病性

镰刀菌往往都是致病性真菌, 能在不同植物宿主上寄生并完成侵染而最终致病, 例如禾谷镰刀菌导致的小麦赤霉病和玉米穗腐病、轮枝镰刀菌引发的玉米茎腐和穗腐病、稻恶苗病菌 (*F. fujikuroi*) 引起的水稻恶苗病等。针对真菌毒素与镰刀菌植物致病性的联系及其具体机制这一课题, 研究者们做

了大量研究, 但结果不一, 始终难以定论, 很难说明真菌毒素在镰刀菌完成致病性的过程中究竟扮演着一个怎样的角色^[33,34]。

在禾谷镰刀菌中, 为了研究 DON 等真菌毒素对于植物致病性的影响, 通过分子生物学手段, 获得了一系列非产毒的突变体菌株。其中第一个被报道的基因是 *TRI5*, 该基因的敲除突变体在各种培养条件下完全不产生 DON 毒素。对于该突变体的致病性分析表明, 其明显降低了小麦穗腐和玉米茎腐等病发生, 表明 DON 等毒素对于禾谷镰刀菌的致病性具有重要作用^[35]。但同样用该基因的敲除突变体接种土豆茎块, 结果却并未表现出致病性的降低, 这又说明 DON 等真菌毒素在镰刀菌的植物致病性中的作用会随着作物种类不同而发生改变。其他相关功能基因的报道也指出, 禾谷镰刀菌中 DON 的产量与植物致病性具有一定正相关^[29,31]。

为了研究伏马菌素与轮枝镰刀菌的植物致病性的关系, 自然条件下得到四种不同类型的轮枝镰刀菌菌株, 分别为: 同时产生三类伏马菌素 (FB_1 、 FB_2 和 FB_3) 的菌株、只产生 FB_2 的菌株、只产生 FB_3 的菌株和不产生任何伏马菌素的菌株。将这四种不同类型的菌株分别进行侵染玉米接种实验, 结果表明, 能产生三类伏马菌素的菌株与完全不产毒的菌株在玉米致病性上没有显著差异, 不产毒的菌株并没有表现出致病性上的缺陷^[36]。在分子水平上, 轮枝镰刀菌 *FUM5* 基因的敲除突变体不能产生伏马菌素, 该突变体接种玉米茎秆实验表明, 在茎腐病发生程度上, 突变体与野生型差异不明显^[4]。然而, 作者研究发现, 轮枝链孢菌中 MAPK 基因突变体在伏马菌素产量减少的同时, 存在严重的致病性缺陷 (待发表资料)。Wiemann 等^[37]最新研究结果也表明, 在水稻赤霉菌 (*F. fujikuroi*) 上, 两个新基因 *FfVell* 和 *FfLael* 的突变体完全不产生 FB_1 , 同时 FB_2 产量也显著下降; 致病性分析表明, 突变体显著降低了水稻恶苗病的发生率。到目前为止, 作者对伏马菌素如何参与调控轮枝镰刀菌的植物致病性的具体机制正在进一步研究之中。

表1 主要镰刀菌真菌毒素的产生与生长的关系

镰刀菌真菌毒素	产生镰刀菌	与生长的关系	参考文献
单端孢霉烯族毒素	禾谷镰刀菌	与有性繁殖有关	[31]
伏马菌素	轮枝镰刀菌, 水稻恶苗病菌等	与孢子形成等相关	[32]
玉米赤霉烯酮	禾谷镰刀菌, 大刀镰刀菌等	能诱导产孢量, 增加子囊壳形成	[10]

3 镰刀菌真菌毒素的调控因素

3.1 生物合成途径与基因调控

镰刀菌全基因组测序的成功为研究者从基因水平研究镰刀菌真菌毒素的调控机制提供了极大的便利。一些与镰刀菌真菌毒素生物合成相关的生物调控途径和相关功能基因正逐渐被发掘和研究。单端孢霉烯族毒素的生物合成途径是从单端孢霉烯族毒素合酶催化的单萜环化开始,紧接着发生8个氧化反应和4个酯化反应。在这个过程中需要转运蛋白的参与并需要一系列相关调控基因表达,相互一起构成一种网式互作^[38]。在禾谷镰刀菌基因组中,第一个被鉴定和克隆的单端孢霉烯族毒素合酶基因被命名为*TRI5*,其对于探明该毒素的生物合成具有重要意义。*TRI5*基因敲除突变体菌株丧失了产毒能力,用野生型的该基因片段去互补突变体菌株则又能恢复产毒功能,这说明该基因的确参与了禾谷镰刀菌真菌毒素的生物合成过程并起重要调控作用。进一步研究发现,在禾谷镰刀菌基因组中,存在一个以*TRI5*基因为中心的25 kb的基因家族,约包含12个相关的单端孢霉烯族毒素合酶基因,分别命名为*TRII~TRII2*^[9,39]。研究发现该基因家族中10个基因参与了单端孢霉烯族毒素的生物合成,其中7个编码该毒素的生物合成酶。空间位置上与*TRI5*毗连的*TRI6*和*TRII0*属于调控基因,在生物合成途径中起最关键的作用,此三基因中的任何一个敲除突变都会导致禾谷镰刀菌完全不产毒^[39]。

伏马菌素的生物合成需要一系列的聚酮类合成酶基因的参与,其中首个被报道的是*FUM1*基因。该基因编码一种催化酶来启动伏马菌素的生物合成。*FUM1*基因的敲除突变体导致轮枝镰刀菌伏马菌素合成受阻,完全丧失产毒能力。到目前为止,在轮枝镰刀菌基因组中,共鉴定出16个*FUM*基因

族类基因。在合成伏马菌素的基因调控途径上,在*FUM1*的下游,还具有10个相关*FUM*基因家族类基因参与调节伏马菌素合成酶的活性,从而调控伏马菌素的产量。然而,其余相关*FUM*类基因的敲除突变体在伏马菌素合成量上影响较小或没有影响,说明该基因族在调控镰刀菌伏马菌素生物合成上具有一定的功能冗余^[39]。此外,在*FUM*基因家族以外,一些其他与伏马菌素产量相关的基因也正在日益发掘。例如,*AREA*、*CPPI*、*FCCI*、*FSTI*、*FvVEI*、*GBPI*、*GBBI*等多个基因均被报道在伏马菌素合成和产量上具有重要作用^[30,32,40-45]。然而,这些基因究竟如何调控伏马菌素的合成,并与*FUM*基因家族之间具有怎样的调控关系和途径,目前正在进一步研究之中。表2列出了在轮枝镰刀菌基因组中除*FUM*基因家族基因外,已经报道的其他一系列参与调控伏马菌素生物合成的基因及其功能。玉米赤霉烯酮目前报道的主要由*PKS4*、*ZEAI*、*ZEB1*和*ZEB2*等四个基因家族基因参与调控其生物合成^[10],其他基因研究较少。

3.2 环境条件对真菌毒素生产影响

除基因调控途径外,外界环境条件也会对镰刀菌真菌毒素的产量产生影响。例如,pH值、碳氮比等同样是影响真菌毒素产生的关键因素^[30,46]。在轮枝镰刀菌中,最适合伏马菌素产生的pH值环境是3~3.5,pH值高于3.5能促进轮枝镰刀菌生长但抑制伏马菌素的生物合成。然而,在轮枝镰刀菌完成玉米侵染过程中,真菌的生长与由此引发的环境pH值的变化,以及在真菌体内由外界环境pH值变化而导致的真菌毒素改变的原因目前尚不清楚。此外,外界环境的碳氮比在伏马菌素生产调控上也具有重要作用。分析表明,糖与伏马菌素的产生存在一定的正相关,外界糖浓度的增加有利于伏马菌素的生物合成^[48]。相反,氨基酸等氮源与伏马菌素的

表2 *FUM* 基因族外轮枝镰刀菌基因组中参与伏马菌素生物合成的主要基因

基因名称	突变体的FB ₁ 产量	<i>FUM</i> 基因表达量	调控类型	参考文献
<i>AREA</i>	不产生FB ₁	<i>FUM1</i> 、 <i>FUM8</i> 、 <i>FUM12</i> 表达降低	正向	[30]
<i>CPPI</i>	增加FB ₁	<i>FUM1</i> 表达增加	负向	[40]
<i>FCCI</i>	不产生FB ₁	<i>FUM5</i> 无表达或降低	正向	[41]
<i>FSTI</i>	降低FB ₁	未见报道	正向	[42]
<i>FvVEI</i>	不产生FB ₁	<i>FUM1</i> 、 <i>FUM8</i> 、 <i>FUM12</i> 表达降低	正向	[43]
<i>FCKI</i>	降低FB ₁	<i>FUM1</i> 表达降低	正向	[32]
<i>GBPI</i>	增加FB ₁	<i>FUM1</i> 、 <i>FUM8</i> 表达增加	负向	[44]
<i>GBBI</i>	降低FB ₁	<i>FUM1</i> 、 <i>FUM8</i> 表达降低	正向	[45]

注:伏马菌素FB₁是在成熟玉米穗上做的检测。

生产存在显著的负相关, 将氨基酸的浓度从10 g/L降低到1 g/L时, 伏马菌素产量显著增加; 当改用铵盐作为氮源时, 同样表现为高浓度抑制伏马菌素的产生^[30]。有学者指出, 伏马菌素的产生随着碳氮比的增加而增多, 然后真菌自身的生长下降^[46]。基因分析表明, 在低氮的条件下, *FUM1*和*FUM8*等*FUM*家族基因表达水平明显增加, 这进一步验证了在氮饥饿情况下, 更容易诱导*FUM*基因的表达, 从而增加伏马菌素的产量^[30]。还有研究指出, 支链淀粉含量也是影响轮枝镰刀菌伏马菌素合成的重要环境因素, 高支链淀粉含量有利于伏马菌素的产量增加^[47]。然而, 外界环境的碳、氮等营养原料的改变与pH值变化具有怎样的相互关系, 又是如何具体参与到伏马菌素的生物合成和调控过程等, 则需进一步研究。

4 展望

真菌毒素是一个古老的话题, 但真菌毒素学却是一个崭新的研究课题。镰刀菌是全球范围内农作物生产中重要的真菌, 往往造成粮食作物产量下降和品质变劣, 产生在农产品上的镰刀菌真菌毒素更是一种重要的污染源, 严重威胁到动物作料和人类饮食安全。镰刀菌产生的真菌毒素既是自身生长过程中分泌的一种天然次生代谢产物, 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, 更可以理解为是在环境胁迫下通过产生真菌毒素来同其他生物进行生存竞争。然而, 镰刀菌真菌毒素受到一些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。目前主要问题是我们始终对于这种综合调控过程的分子机理了解甚微。随着镰刀菌基因组和蛋白质组学技术的进一步发展, 更多的参与调控其毒素生物合成的途径和功能基因必定会被逐渐鉴定和验证。分析和理解镰刀菌真菌毒素的产生机理和调控途径, 最本质的目的是降低农产品受真菌毒素污染的风险, 确保农产品饮食安全。结合作者自身研究工作和经验, 认为今后的研究中, 更应从以下方面寻找进一步突破: (1)基因组上, 继续利用镰刀菌全基因组测序的优势, 寻找和鉴定参与调控合成镰刀菌真菌毒素的功能基因, 重点是寻求各种基因之间的相互联系, 以期构建功能互作网, 以便更深入探讨其分子调控机制; (2)在分子调控机制研究的基础上, 开展相关农作物的抗性育种研究, 将调控机制应用到育种实验中去, 从品种上降低真菌毒素污染的风险, 确保粮食安全; (3)

继续探讨镰刀菌真菌毒素的产生机制及其与环境互作的联系。

[参 考 文 献]

- [1] Guilhermetti E, Takahachi G, Shinobu CS, et al. *Fusarium* spp. as agents of onychomycosis in immunocompetent hosts. *Int J Dermatol*, 2007, 46(8): 822-6
- [2] Bai GH, Shaner G. Management and resistance in wheat and barley to *Fusarium* head blight. *Annu Rev Phytopathol*, 2004, 42(1):135-61
- [3] Goswami RS, Kistler HC. Heading for disaster: *Fusarium graminearum* on cereal crops. *Mol Plant Pathol*, 2004, 5(6): 515-25
- [4] Bush BJ, Carson ML, Cubeta MA, et al. Infection and fumonisin production by *Fusarium verticillioides* in developing maize kernels. *Phytopathology*, 2004, 94(2): 88-93
- [5] Desmond OJ, Manners JM, Stephens AE, et al. The *Fusarium* mycotoxin deoxynivalenol elicits hydrogen peroxide production, programmed cell death and defence responses in wheat. *Mol Plant Pathol*, 2008, 9(4): 435-45
- [6] Bhat R, Rai RV, Karim AA. Mycotoxins in food and feed: present status and future concerns. *Compr Rev Food Sci F*, 2010, 9(1): 57-81
- [7] Kouadio JH, Dano SD, Moukha S. Effects of combinations of *Fusarium* mycotoxins on the inhibition of macromolecular synthesis, malondialdehyde levels, DNA methylation and fragmentation, and viability in Caco-2 cells. *Toxin*, 2007, 49(3): 306-17
- [8] Desjardins AE, Proctor RH. Molecular biology of *Fusarium* mycotoxins. *Int J Food Microbiol*, 2007, 119(1): 47-50
- [9] Cuomo CA, Güldener U, Xu JR, et al. The *Fusarium graminearum* genome reveals a link between localized polymorphism and pathogen specialization. *Science*, 2007, 317: 1400-2
- [10] Zinedine A, Soriano J M, Molto JC, et al. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: An oestrogenic mycotoxin. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(1): 1-18
- [11] Proctor RH, Platten RD, Desjardins AE, et al. Fumonisin production in the maize pathogen *Fusarium verticillioides*: genetic basis of naturally occurring chemical variation. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(6): 2524-30
- [12] Robert AE, Plattner RD, Robert HP. Deletion analysis of *FUM* genes involved in tricarballic ester formation during fumonisin biosynthesis. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(25): 9398-404
- [13] Alexander NJ, Proctor RH, McCormick SP. Genes, gene clusters, and biosynthesis of trichothecenes and fumonisins in *Fusarium* spp. *Toxin Rev*, 2009, 28(2): 198-215
- [14] Proctor RH, Desjardins AE, McCormick SP, et al. Genetic analysis of the role of trichothecene and fumonisin mycotoxins in the virulence of *Fusarium*. *Eur J Plant Pathol*, 2002, 108(7): 691-8
- [15] Wild CP, Gong YY. Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis*, 2010, 31(1): 71-82
- [16] Weiss R, Freudenschuss M, Kriska R, et al. Improving methods of analysis for mycotoxins: molecularly

- imprinted polymers for deoxynivalenol and zearalenone. *Food Addit Contam*, 2003, 20(4): 386-95
- [17] Bohnert M, Barbara W, Hoffmeister D. Spotlights on advances in mycotoxin research. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2010, 87(1): 1-7
- [18] Sun G, Wang S, Hu X, et al. Fumonisin B₁ contamination of home-grown corn in high-risk areas for esophageal and liver cancer in China. *Food Addit Contam*, 2007, 24(2): 181-5
- [19] Gelderbloma WCA, Marasasa WFO, Lebepe-Mazura S, et al. Cancer initiating properties of fumonisin B₁ in a short-term rat liver carcinogenesis assay. *Toxicology*, 2008, 250(2): 89-95
- [20] Domijana AM, Želježić D, Milić M, et al. Fumonisin B₁: Oxidative status and DNA damage in rats. *Toxicology*, 2007, 232(3):163-9
- [21] Hecker DC, Salzig C, Schrenk D. Possible signalling pathways for the cancer promotion through FB₁. *N-S Arch Pharmacol*, 2008, 377(1):73-7
- [22] Marin DE, Gouze ME, Taranu I, et al. Fumonisin B₁ alters cell cycle progression and interleukin-2 synthesis in swine peripheral blood mononuclear cells. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 51(11): 1406-12
- [23] Malekinejad H, Maas-Bakker R, Fink-Gremmels J. Species differences in the hepatic biotransformation of zearalenone. *Vet J*, 2006, 172(1): 96-102
- [24] Beom SS, Seok HH, Jürgen BB, et al. Disposition, oral bioavailability, and tissue distribution of zearalenone in rats at various dose levels. *J Toxicol Env Heal*, 2009, 72(21): 1406-11
- [25] Korde LA, Wu AH, Fears T, et al. Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women. *Cancer Epidem Biomar*, 2009, 18(4): 1050-9
- [26] Hassen W, Ayed-Boussema I, Oscoz AA. The role of oxidative stress in zearalenone-mediated toxicity in Hep G2 cells: Oxidative DNA damage, glutathione depletion and stress proteins induction. *Toxicology*, 2007, 232(3): 294-302
- [27] Bouaziza C, Deinb OS, Golli EE, et al. Different apoptotic pathways induced by zearalenone, T-2 toxin and ochratoxin A in human hepatoma cells. *Toxicology*, 2008, 254(2): 19-28
- [28] Vlataa Z, Porichisa F, Tzanakakis G, et al. A study of zearalenone cytotoxicity on human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol Lett*, 2006, 165(3): 274-81
- [29] Zhou X, Heyera C, Choi YE, et al. The *CID1* cyclin C-like gene is important for plant infection in *Fusarium graminearum*. *Fungal Genet Biol*, 2009, 47(2): 143-51
- [30] Kim H, Woloshuk CP. Role of AREA, a regulator of nitrogen metabolism, during colonization of maize kernels and fumonisin biosynthesis in *Fusarium verticillioides*. *Fungal Genet Biol*, 2008, 46(6): 947-53
- [31] Hou Z, Xue C, Peng Y, et al. A mitogen-activated protein kinase gene (MGV1) in *Fusarium graminearum* is required for female fertility, heterokaryon formation, and plant infection. *Mol Plant-Microbe Interact*, 2002, 15(11): 1119-27
- [32] Bluhm BH, Woloshuk CP. Fck1, a C-type cyclin-dependent kinase, interacts with Fcc1 to regulate development and secondary metabolism in *Fusarium verticillioides*. *Fungal Genet Biol*, 2006, 44(3): 146-54
- [33] Desjardins AE, Hohn TM. Mycotoxins in plant pathogenesis. *Mol Plant-Microbe Interact*, 1997, 10 (2): 1119-27
- [34] Becher R, Hettwer U, Karlovsky P, et al. Adaptation of *Fusarium graminearum* to tebuconazole yielded descendants diverging for levels of fitness, fungicide resistance, virulence, and mycotoxin production. *Mol Plant-Microbe Interact*, 1997, 10 (5): 444-53
- [35] Proctor PH, Hohn TM, McCormick SP. Restoration of wild-type virulence to Tri5 disruption mutants of *Gibberella zeae* via gene reversion and mutant complementation. *Microbiology*, 143(8): 2583-91
- [36] Desjardins AE, Plattner RD. Fumonisin B₁-nonproducing strains of *Fusarium verticillioides* cause maize (*Zea mays*) ear infection and ear rot. *J Agric Food Chem*, 2000, 48 (11): 5773-80
- [37] Wiemann P, Brown DW, Kleigrew K, et al. *FfVell* and *FjLae1*, components of a velvet-like complex in *Fusarium fujikuroi*, affect differentiation, secondary metabolism and virulence. *Mol Microbiol*, 2010, 77(3): 276-86
- [38] Kimura M, Tokai T, Donnell KO, et al. The trichothecene biosynthesis gene cluster of *Fusarium graminearum* F15 contains a limited number of essential pathway genes and expressed non-essential genes. *FEBS Lett*, 2003, 539(3): 105-10
- [39] Mater FJ, Aner TM, Hadeller B, et al. Involvement of trichothecenes in fusarioses of wheat, barley and maize evaluated by gene disruption of the trichodiene synthase (*Tri5*) gene in three field isolates of different chemotype and virulence. *Mol Plant Pathol*, 2006, 7(6): 449-61
- [40] Choi YE, Shim WB. Functional characterization of *Fusarium verticillioides* *CPPI*, a gene encoding a putative protein phosphatase 2A catalytic subunit. *Microbiology*, 2008, 154(1): 326-36
- [43] Shim WB, Woloshuk CP. Regulation of fumonisin B₁ biosynthesis and conidiation in *Fusarium verticillioides* by a cyclin-like (C-Type) gene, *FCCI*. *Appl Environ Microb*, 2001, 67(4): 1607-12
- [42] Bluhm BH, Kim H, Butchko RAE, et al. Involvement of *ZFR1* of *Fusarium verticillioides* in kernel colonization and the regulation of *FST1*, a putative sugar transporter gene required for fumonisin biosynthesis on maize kernels. *Mol Plant Pathol*, 2008, 9(2): 203-11
- [43] Myung K, Li S, Butchko RAE, et al. *FvVE1* regulates biosynthesis of the mycotoxins fumonisins and fusarins in *Fusarium verticillioides*. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(11): 5089-94
- [44] Sagaram US, Butchko RAE, Shim WB. The putative monomeric G-protein GBP1 is negatively associated with fumonisin B₁ production in *Fusarium verticillioides*. *Mol Plant Pathol*, 2006, 7(5): 381-9
- [45] Sagaram US, Shim WB. *Fusarium verticillioides* *GBB1*, a gene encoding heterotrimeric G protein β subunit, is associated with fumonisin B₁ biosynthesis and hyphal development but not with fungal virulence. *Mol Plant Pathol*, 2007, 8(4): 375-84
- [46] Jimenez M, Mateoa JJ, Hinojo MJ, et al. Sugars and amino acids as factors affecting the synthesis of fumonisins in liquid cultures by isolates of the *Gibberella fujikuroi* complex. *Int J Food Microbiol*, 2003, 89(2): 185-93
- [47] Bluhm BH, Woloshuk CP. A mylopectin induces fumonisin B₁ production by *Fusarium verticillioides* during colonization of maize kernels. *Mol Plant-Microbe Interact*, 2006, 18 (12): 1333-9