

DOI: 10.13376/j.cbls/2023060

文章编号: 1004-0374(2023)04-0509-10

光照调控红曲霉生长发育及聚酮类代谢产物合成的研究进展

索 昊¹, 张佳兰², 李 利¹, 王劲松³, 高梦祥^{1*}

(1 长江大学生命科学学院, 荆州 434025; 2 长江大学动物科学学院, 荆州 434025; 3 荆楚理工学院生物工程学院, 荆门 448000)

摘要: 光在自然界普遍存在并多层次全方位影响着生物的生长和代谢。红曲霉作为最早被人类驯化的微生物之一, 被广泛应用于食品及医药领域。红曲霉通过蓝色、红色和绿色光感受器感知不同波长的光, 而这些光通过复杂的信号通路影响菌体的生长和代谢。该文分别介绍蓝光、红光、绿光等对红曲霉生长发育以及红曲色素、桔霉素等聚酮类代谢产物合成的影响及相应光感受器的研究进展, 提出了进一步探讨光调控红曲霉生长发育及聚酮类代谢产物合成的研究思路, 为揭示光调控红曲霉生长发育及聚酮类代谢产物合成的机制提供参考。

关键词: 红曲霉; 光; 生长发育; 聚酮类代谢产物合成; 研究进展

中图分类号: Q935

文献标志码: A

Research progress on the growth and development of *Monascus* and the synthesis of polyketide metabolites regulated by light

SUO Hao¹, ZHANG Jia-Lan², LI Li¹, WANG Jin-Song³, GAO Meng-Xiang^{1*}

(1 College of Life Science, Yangtze University, Jingzhou 434025, China; 2 College of Animal Science, Yangtze University, Jingzhou 434025, China; 3 College of Bioengineering, Jingchu University of Technology, Jingmen 448000, China)

Abstract: Light is ubiquitous in nature and affects the growth and metabolism of organisms at multiple levels and in all directions. *Monascus*, as one of the earliest microorganisms domesticated by humans, is widely used in the fields of food and medicine. *Monascus* perceives different wavelengths of light through blue, red, and green photoreceptors, and the light influences the growth and metabolism of *Monascus* through complex pathways. This paper reviews the research status of blue, red, and green light affecting the growth, development and the synthesis of polyketide metabolites (*Monascus* pigment and citrinin) of *Monascus* and the corresponding photoreceptors. The further research ideas are proposed that light regulates the growth, development and the synthesis of polyketone metabolites of *Monascus*, so as to provide a reference for revealing the mechanism of light regulating growth and development and the synthesis of polyketone metabolites of *Monascus*.

Key words: *Monascus*; light; growth and development; synthesis of polyketide metabolites; research progress

红曲霉 (*Monascus*) 是曲霉科, 红曲霉属的真菌, 因其中的一些菌株被用来制作红曲米, 所以中文将该属命名为红曲霉^[1]。红曲霉的个体形态包括菌丝、无性世代、有性世代, 红曲霉的菌丝是多细胞构造, 具有不规则的分支, 常常会出现网结联合现象^[2]。红曲霉的无性生殖会产生分生孢子, 一般着生于菌

丝的顶端。红曲霉的有性生殖会产生由雄器和产囊器发育而成的闭囊壳。红曲霉具有高产色素的能

收稿日期: 2022-07-19; 修回日期: 2022-09-02

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(31730068)

*通信作者: E-mail: mgao@yangtzeu.edu.cn; Tel: 13797309026

力^[3], 长期以来一直用于生产传统的东亚食品, 如红米酒和红豆腐等^[4], 目前广泛用于酿造、食品加工和医疗保健等领域^[5]。红曲色素在化学上属于氮杂环丙酮类^[6], 主要有六种, 包括黄色素红曲素(monascin, MS)、红曲黄素(ankaflavin, AK), 橙色素红斑素(rubropunctatin, RUN)、红曲红素(monascorubin, MON)和红色素红斑胺素(rubro-punctamin, RUM)、红曲红胺素(monoscorubramine, MOM)^[7]。红曲色素是很好的着色剂, 被广泛应用于食品、医药、饲料、染料等领域^[8-9]。莫纳可林 K (monacolin K) 也是红曲霉次生代谢中的主要活性物质, 是一种天然存在的降胆固醇药物, 它能特异性地抑制 HMG-CoA 还原酶(HMG-CoA reductase)^[10-11]。红曲霉次生代谢物中还有一种叫做桔霉素(citrinin)的物质, 它是一种肾脏毒素。桔霉素的存在大大限制了红曲霉的应用^[12]。为确保红曲霉产品的安全性, 通过优化发酵条件以降低桔霉素含量是一种常用方法^[13]; 基于功能产物的代谢途径, 通过基因工程手段改造菌株是近年来另一种常用方法^[14-20]。另外, G 蛋白介导的信号通路在调节红曲霉次生代谢产物的形成中也起着关键作用^[21], 环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的外源添加可以影响其次级代谢^[22]。

光作为一种重要的环境因子, 从多方面影响着生物的生长发育。不仅是动物和植物, 真菌也积极感应环境中的光条件^[23-24]。真菌通过蛋白质、核酸等大分子物质感知光并做出反应, 这些大分子物质被称为光感受器, 而且不同的波长和光强对真菌的生长和代谢产生的影响程度也不同^[25-26]。在针对红曲霉的研究中发现, 不同波长的光会对红曲霉的生长以及红曲色素、桔霉素、莫纳可林 K 的代谢产生不同程度的影响^[27-28], 这也证明红曲霉中有复杂的光感应机制^[29]。本文针对蓝光、红光和绿光 3 种单色光对红曲霉生长发育以及聚酮类代谢产物合成的影响及相应光感受器进行了综述, 提出了进一步探讨光调控红曲霉生长发育及聚酮类代谢产物合成的研究思路, 为揭示光调控红曲霉生长发育及聚酮类代谢产物合成的机制提供参考。

1 蓝光对红曲霉的影响

蓝光对红曲霉生长代谢影响的研究相比其他单色光更为详细和充分。不同的光照强度、曝光频率和曝光时间会对红曲色素、桔霉素的代谢产生不同的影响, 对菌体的生长发育也会产生促进或抑制效

果。同样的处理方式对不同种类红曲霉的影响效果也不同。

1.1 生长发育

合适的蓝光条件可以影响红曲霉的菌丝发育和菌体繁殖。130 lx 的蓝光可以使橙色红曲霉(*Monascus aurantiacus*)分生孢子和子囊孢子增加, 在培养基中添加 cAMP 会产生与蓝光照射相同的效果, 可以推测出蓝光可能有助于信号传导^[22, 30]。在持续的蓝光照射下发现, 蓝光会促进紫色红曲霉(*Monascus purpureus*)分生孢子的产生, 但闭囊壳的数量显著降低, 蓝光会促进无性繁殖, 抑制有性繁殖。然而, 不是所有的条件都会产生同样效果。氮源会影响蓝光对红曲霉的作用效果, 氮源充足时, 蓝光会抑制安卡红曲霉(*Monascus anka*)分生孢子的生长, 但在氮饥饿条件下蓝光有利于分生孢子的形成^[31], 表明蓝光调控和氮源代谢以及信号传导存在一定关系。

蛛网状红曲霉(*Monascus araneosus*)属于低色价、高产桔霉素菌株, 常用于桔霉素的研究。通过动态监测该菌的生长情况发现, 蓝光处理 3~7 d 会降低其菌丝干重, 但是这种差异会随着发酵时间的增加而变小^[32]。而且对比黑暗对照, 蓝光也会抑制气生菌丝的产生, 使菌丝凌乱松散^[33]。702 lx 的蓝光对菌落大小有明显的抑制作用^[34]。对紫色红曲霉(*M. purpureus*)而言, 随着蓝光光照时间的增加, 菌丝会越来越稀疏, 颜色逐渐呈现灰白状^[35]。70 lx 蓝光恒光照培养摇瓶中的紫色红曲霉(*M. purpureus*), 也同样发现蓝光会抑制红曲霉菌体的生长, 使其菌膜颜色变浅^[36]。光照处理红色红曲霉(*Monascus ruber*)时, 与其他波长的光相比, 500 lx 蓝光组的生物量明显降低, 这是因为随着蓝光曝光时间的增加, 细胞的自溶也在增强^[28]。

为排除培养基差异对实验结果的影响, 在同一培养皿上进行不同的光照处理, 通过用锡箔纸覆盖以提供黑暗条件, 一半黑暗, 另一半在蓝光下连续培养 5 d, 菌膜在蓝光和黑暗中分别呈现灰色和深红色, 蓝光处理的红曲霉的色素含量低于黑暗对照, 蓝光对红曲霉的表型影响很大。在第 5 天去除锡箔纸后, 蓝光照射 8 h, 黑暗处理中的深红色薄膜呈现出与在蓝光下连续培养相同的表型, 推测红曲霉可能通过调节菌丝中的色素含量来适应蓝光环境, 以满足自身的生存需要^[29]。

然而, 不是所有的蓝光条件都会对红曲霉的菌丝生长起到抑制作用。虽然蓝光对紫色红曲霉(*M. purpureus*)的生长不利, 但 15 min/d 的蓝光条件会

使紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 的生物量增加。增加光照时间至 60 min/d, 紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 的生物量呈现出下降的趋势, 这也表明较短的蓝光照射时间可能会刺激红曲霉的补偿性生长^[37]。另外, 高强度蓝光 (1500 lx) 也可以在第 8 天增加红色红曲霉 (*M. ruber*) 生物量的积累^[28]。

通过转录组分析蓝光刺激与黑暗对照下的差异, 对比与生长和繁殖有关的基因时发现, 在与发育有关的基因中, 无性孢子形成相关的 8 个基因经 15 min/d 的蓝光处理上调, 其余基因的表达下调。下调的基因涉及到有丝分裂过程中纺锤体的形成以及纺锤体检查点。一些与有性发育相关的基因, 如参与配子发生和孢子壁组装、减数分裂启动等基因经 15 min/d 的蓝光处理下调。与无性发育相关基因经 15 min/d 的蓝光处理上调, 包括参与无性生长、促进分生孢子形成的基因等。这与蓝光下形成的分生孢子比在黑暗中产生的分生孢子更多, 当菌丝体暴露在蓝光下时, 几乎没有闭囊菌出现的现象相符。这表明 15 min/d 的蓝光处理会延缓紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 的生长与有性繁殖^[37]。

1.2 聚酮类代谢产物

1.2.1 红曲色素

红曲色素的代谢和分泌也会受到不同蓝光条件的影响。100 lx 的蓝光持续处理会抑制紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 的菌丝生长和菌丝内色素的合成, 菌丝会变得发白稀疏。持续蓝光照射时, 6 种色素的产量呈现出不用程度的抑制效果, 最大抑制率超过了 73%^[38]。红曲色素的代谢会随着蓝光照射时间的增加而降低^[35]。蓝光对红曲色素的影响有两个方面: 一方面, 蓝光照射会破坏红曲色素发色团的结构导致其降解^[39]; 另一方面, 红曲霉为抵抗蓝光刺激会减少色素分泌^[35]。

由于处理方式的不同和菌种的差异, 蓝光在特定条件下也会促进红曲色素的产生。研究发现, 500 lx 蓝光下, 第 14 天时红色素积累量高于黑暗对照组, 1000 lx 蓝光处理的第 11 天出现相同结果, 在这种蓝光条件下, *MpigA* (编码色素聚酮合酶 *pksPT*, 负责色素生物合成)、*MpigB* (色素合成正调节因子) 和 *MpigJ* (编码脂肪酸合酶亚基) 的转录水平相对较高^[28], 蓝光可以通过上调这 3 个基因的转录水平来刺激色素生成^[40]。另外, 色素生物合成基因簇以及其转录调节因子的基因在 15 min/d 的蓝光处理下被上调。而且, 编码细胞色素 P450 蛋白的基因表达和血红素的合成代谢途径 (聚酮化合物

代谢的辅助因子) 也受到蓝光的调节^[37]。

另有研究发现, 在发酵早期, 蓝光会抑制色素分泌, 但菌丝体稳定时, 蓝光照射下发酵液中的色素会显著增加。造成这一现象的原因是蓝光促使红曲霉菌丝体几丁质含量降低, 增大红曲霉菌丝体细胞的通透性, 从而促进红曲霉气生菌丝的色素分泌^[29], 表明蓝光不影响色素从胞内到胞外的转移, 但可以使菌丝体中的色素升高或者下降^[41]。

温度会改变菌种对蓝光的敏感度, 在培养红曲霉时发现, 在 30 °C 条件下, 蓝光对色素产生了抑制效果, 然而, 在 20 °C 条件下, 蓝光下产生的红色素却高于黑暗条件下^[27]。造成这一现象的原因可能是低温下氧化应激的下降。

蓝光光照条件对红曲色素的影响很大, 甚至不同的光照条件可能会产生相反的效果, 光照频率、光强以及处理方法的差异会造成结果的差异^[27-28, 35]。

1.2.2 桔霉素

蓝光照射会影响桔霉素的产量和基因表达。以黑暗作对照, 150 lx 的蓝光会使紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 的桔霉素产量升高, 促进 *ctnA* (桔霉素合成基因簇的转录因子) 和 *pksCT* (编码桔霉素聚酮合酶) 的表达, 同时抑制 *orf7* (桔霉素的合成抑制因子) 的表达^[42-43]。另外, 全局转录因子 *LaeA*、*veA*、*Pka* 在蓝光作用下表达量也会降低^[44]。*cAMP* 的添加以及蓝光刺激都有助于桔霉素的产生, 表明蓝光可能是通过影响信号通路调节桔霉素的代谢^[30]。然而, 在动态监测蓝光和黑暗条件下桔霉素变化时发现, 在不同阶段蓝光对桔霉素的分泌表现出不同程度的抑制效果, 最高可以达到 43.8% 的抑制率^[29]。

上述的研究结果表明, 蓝光对红曲霉桔霉素的代谢不是单纯的促进或者抑制作用, 而是一种复合效果。改变光照时间和菌体培养时间, 桔霉素代谢会呈现多层次的变化。15 min/d、30 min/d、60 min/d、120 min/d 和持续蓝光处理紫色红曲霉 (*M. purpureus*), 发现桔霉素代谢呈现先升高后降低的趋势^[35, 45]。在 100 lx 的蓝光 15 min/d 下培养的菌株, 桔霉素产量显著高于黑暗对照, 但在蓝光照射 60 min/d 时, 桔霉素产量低于黑暗对照^[45]。这表明短期蓝光照射可以刺激红曲霉产生更多的桔霉素, 而长期蓝光照射会减少桔霉素的产生, 蓝光对桔霉素产量的影响不会随着光照时间的延长而增加。长时间高强度的蓝光照射不仅会抑制桔霉素的代谢, 还会加快桔霉素的降解^[28]。另外, 摇瓶培养蛛网状红曲霉 (*M.*

araneosus) 发现, 用 60 lx 和 120 lx 的蓝光处理该菌, 发酵前期黑暗对照组桔霉素较多, 后期实验组桔霉素较多。用 180 lx 的蓝光处理红曲霉, 桔霉素的含量一直都会大于对照组^[36]。

温度的改变会导致蓝光处理效果的不同, 通过动态监测 27 °C 培养蛛网状红曲霉 (*M. araneosus*) 发现, 蓝光处理组桔霉素的峰值出现在第 8 d, 相比较黑暗对照推迟 1 d, 峰值并无显著差异。但在 37 °C 的蓝光处理下, 蓝光在发酵前期促进桔霉素的产生, 在发酵后期处理组的桔霉素量会快速降低。而且, 桔霉素在干重增大最快的时间会出现高增长^[32]。

总体而言, 蓝光照射培养下出现的桔霉素降低, 可能是蓝光引起的桔霉素降解导致的, 而引起桔霉素降解的原因可能是桔霉素分子中存在共轭键, 在吸收蓝光等短波长光子后导致电子跃迁, 破坏了桔霉素的分子结构并导致桔霉素降解^[46]。蓝光下红曲霉菌丝体中的过氧化氢酶活性低于黑暗对照, 导致蓝光下红曲霉菌丝体中的 H₂O₂ 含量高于黑暗对照, H₂O₂ 的存在可能对桔霉素产生破坏性影响, 这也可以解释蓝光下的桔霉素含量低于黑暗中的含量^[29]。另外, 红曲霉可以通过蓝光感受器进行光信号的传导, 进而导致红曲霉细胞内代谢途径的变化, 最终影响红曲霉中的桔霉素降解酶或合成酶的表达。综上, 在不同蓝光条件的影响下, 不同种类红曲霉的生长和代谢的差异是巨大的 (表 1)。

1.3 蓝光感受器

为了感知和适应环境, 生物体进化出了具有光感知能力的大分子物质, 被称之为光感受器。在红曲霉中, 蓝光可以影响某些长非编码 RNA (lncRNA) 的表达。lncRNA 不编码蛋白质^[47], 但光可以通过激活某些 lncRNA 来调节细胞分化和代谢产物合成。对不同蓝光条件下处理的紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 进行转录组分析发现, 蓝光可以调节名为 AOANCR 的 lncRNA。AOANCR 位于 *mraox* 启动子区域, 通过测定 *mraox* 和 AOANCR 的表达水平发现, AOANCR 可以对编码替代氧化酶的基因 *mraox* 进行负调控, 蓝光可以通过调节 AOANCR 的表达来影响 *mraox* 基因的表达, 进而调节替代氧化酶途径, 从而影响桔霉素合成 (图 1)^[45]。

另外蓝光可以影响红曲霉对碳、氮以及芳香族氨基酸的代谢, 进而影响红曲霉的发育、支链氨基酸和脂肪酸的降解。支链氨基酸和脂肪酸参与聚酮的生物合成, 可能影响红曲色素和桔霉素合成途径中的生酮过程^[17, 37]。蓝光不仅会影响物质的合成,

还会引起代谢物的降解, 蓝光受体接受蓝光信号后, 通过信号转导, 降低菌体内过氧化氢酶的活性, 促进代谢物的降解^[29]。

在链孢霉 (*Neurospora*) 中, 白领蛋白 -1 (white collar-1, WC-1) 通过其 Per-Arnt-Sim (PAS) 结构域与白领蛋白 -2 (white collar-2, WC-2) 相互作用^[48], 形成异源二聚体转录因子白领复合体 (WCC), 在光照下, WCC 与启动子中的光响应元件 (LRE) 结合, 从而激活光反应基因转录^[49]。对于红曲霉而言, 蓝光照后红曲色素含量的减少不仅仅是由于蓝光对红曲色素的光降解作用, 还存在蓝光通过蓝光感受器 (WCC) 对次级代谢的诱导和调控 (图 1)。

2 红光对红曲霉的影响

对红光的研究主要集中于红色红曲霉 (*M. ruber*) 和紫色红曲霉 (*M. purpureus*)。高强度和低强度的红光会给红曲霉带来不同程度的影响 (表 2)。

2.1 生长发育

在早期研究中, 采用有色薄膜覆盖以获取不同波长的单色光来研究红光对红曲霉的影响。研究发现, 与正常光照相比, 4256 lx 的红光可使平板上的菌落变大, 有更多的色素沉着, 光照可使菌落生长停滞, 但不会灭活, 而且覆盖红膜组的色素产量也明显高于其他颜色 (蓝、黄、绿、黑) 覆盖膜组^[34]。虽然 100 lx、300 lx、500 lx 的红光处理不会影响红色红曲霉 (*M. ruber*) 的显微结构以及分生孢子和闭囊壳的正常产生^[50], 但是长时间红光照射紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 会产生更多的孢子和闭囊壳, 菌丝颜色也会更加鲜艳。红光不仅会促进紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 的有性繁殖和无性繁殖^[33], 并且红光照射下菌丝状态较为整齐, 菌体干重也高于黑暗对照组^[51]。1500 lx 的红光也可以在发酵的第 8 天增加生物量的积累^[28]。上述结果表明, 红光不仅可以促进红曲霉孢子的产生, 也有助于菌丝的生长和生物量积累。红曲霉在接受不同强度和类型的红光刺激后, 菌丝体和孢子的发育模式会有不同的变化^[52]。

2.2 聚酮类代谢产物

2.2.1 红曲色素

因为色素种类的多样性以及红光处理条件的多变性, 导致色素随光照的变化规律也不是单一的^[53], 红色素和黄色素整体呈现出先增加后减小的趋势, 在 30 min/d 的处理下色素产量最高, 而橙色素呈现出先降低后升高的趋势^[38]。

100 lx 的持续红光光照可以使紫色红曲霉 (*M.*

表1 蓝光对红曲霉生长和代谢的影响

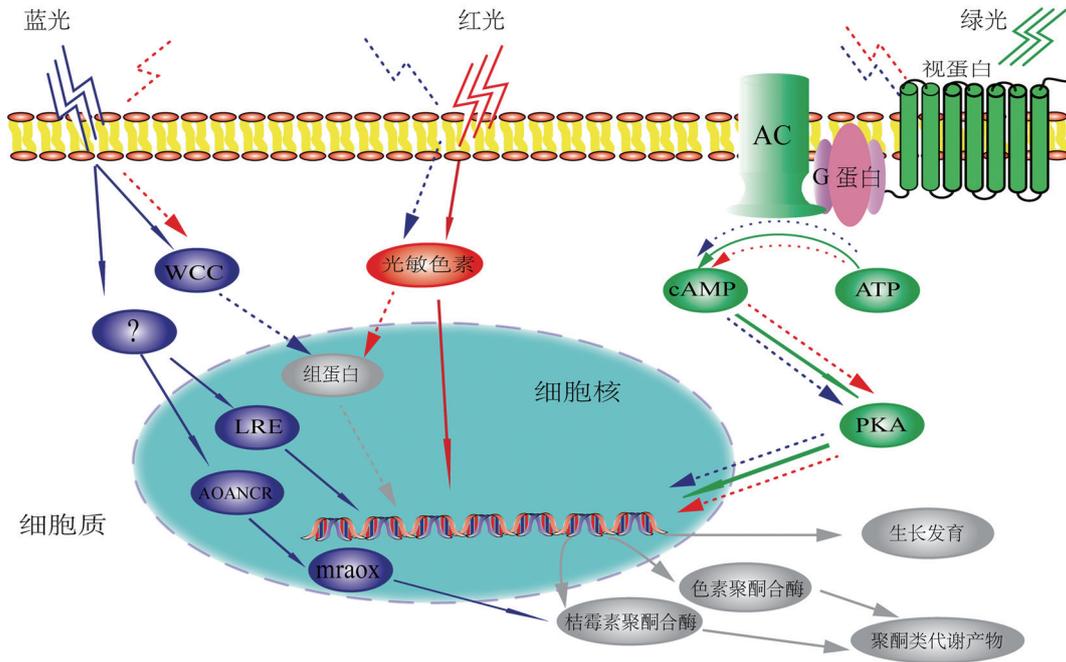
红曲霉种类	主要研究结论	参考文献
紫色红曲霉(<i>M. purpureus</i>)	蓝光会促进紫色红曲霉分生孢子的产生, 但是闭囊壳的数量显著降低	刘宏等 ^[33]
紫色红曲霉(<i>M. purpureus</i>)	光照时间的增加会使菌丝稀疏, 颜色变浅。240 lx的蓝光处理降低了黄色素的代谢。红曲色素的代谢会随着光照时间的增加而降低。蓝光照射会破坏红曲色素发色团的结构导致其降解, 也能给予菌体一定的刺激使菌体将胞内色素排出。桔霉素的代谢随着光照时间的增加呈现先升高后降低的趋势	薛原 ^[35]
紫色红曲霉(<i>M. purpureus</i>)	15 min/d的蓝光条件使生物量增加, 红曲色素生物合成基因簇、性发育的基因、无性繁殖的基因上调。蓝光处理60 min/d, 生物量呈现出下降的趋势	Chen等 ^[37]
紫色红曲霉(<i>M. purpureus</i>)	100 lx的蓝光持续处理会抑制菌丝的生长, 降低红曲色素的产量	刘宏等 ^[38]
紫色红曲霉(<i>M. purpureus</i>)	蓝光不影响黄色素从胞内到胞外的转移, 但可以使菌丝体中的黄色素下降	薛春茂等 ^[41]
紫色红曲霉(<i>M. purpureus</i>)	150 lx的蓝光处理使菌体生长速度减慢, 生物量降低, 桔霉素产量升高。蓝光促进 <i>ctnA</i> 和 <i>pksCT</i> 的表达, 同时抑制 <i>orf7</i> 、 <i>LaeA</i> 、 <i>veA</i> 、 <i>Pka</i> 的表达	王陆亚等 ^[44]
红色红曲霉(<i>M. ruber</i>)	30 ℃条件下, 蓝光对红曲色素产生了抑制效果; 20 ℃条件下, 蓝光促进红曲色素的合成。这就证明, 培养条件的改变会使蓝光的作用效果产生变化	Pang等 ^[27]
红色红曲霉(<i>M. ruber</i>)	500 lx蓝光会使红色红曲霉生物量明显降低, 随着蓝光曝光时间的增加, 细胞的自溶也在增强。1500 lx的蓝光可以在第八天增加生物量积累, 抑制桔霉素的代谢, 加快桔霉素的降解	Wang等 ^[28]
红色红曲霉(<i>M. ruber</i>)	菌膜在蓝光和黑暗中分别呈现灰色和深红色。在发酵的早期, 蓝光抑制发酵液和菌丝体中的红曲色素代谢。发酵后期, 蓝光条件下红曲色素显著增加。蓝光不影响桔霉素产出的时间, 但降低了桔霉素产量。蓝光下红曲霉菌丝体中的过氧化氢酶活性低于黑暗中, 这可能导致H ₂ O ₂ 升高, 促进桔霉素的降解	Zhang等 ^[29]
蛛网状红曲霉(<i>M. araneosus</i>)	蓝光在3~7天内会降低干重, 抑制气生菌丝的产生。桔霉素在干重增大最快的时间会出现高增长, 蓝光推迟桔霉素的分泌, 但峰值并无显著差异。蓝光照射下桔霉素的高产是由于菌体利用桔霉素吸收蓝光中有害物质引起的	班昭等 ^[32]
蛛网状红曲霉(<i>M. araneosus</i>)	70 lx蓝光恒光照会抑制菌体的生长, 使菌膜颜色变浅, 新生菌丝发白。70 lx蓝光恒光照会推迟桔霉素的产生但会提高其产量。发酵前期60 lx和120 lx的蓝光使桔霉素代谢减少, 但后期呈现相反趋势。前期蓝光抑制了菌体的生长, 导致桔霉素含量降低, 但是后期桔霉素含量会升高	王静等 ^[36]
橙色红曲霉(<i>M. aurantiacus</i>)	130 lx的蓝光可以促进分生孢子和子囊孢子的产生。cAMP的添加可以产生与蓝光光照相同的效果。蓝光可能通过cAMP的信号通路影响菌体的生长发育	杨华等 ^[30]
安卡红曲霉(<i>M. anka</i>)	氮源充足时, 蓝光会抑制生长, 但是在氮饥饿条件下蓝光促进分生孢子的形成	赵永霞等 ^[31]

purpureus) 的菌丝变密而且颜色变深, 促进其生长与色素合成。持续的红光光照会使 2 种红色素 RUM 和 MOM、2 种黄色素 MS 和 AK 和 2 种橙色素 RUN 和 MON 的产量都有增加^[38]。300 lx 的红光也会促进胞内外 3 种色素的积累^[50]。动态实验表明, 在发酵的全过程中, 红光实验组的色素产量显著高于黑暗对照组, 培养第 7 天色素达到最大产量^[51]。另一方面, 红光条件下色素代谢的正调控因子 *MpigA* 和 *MpigB* 的转录水平相对较高^[28]。500 lx 的红光持续处理会降低红色红曲霉 (*M. ruber*) 胞内外黄色素、橙色素、红色素的积累, 通过相关基因表达分析发现, *MpigA*、*MpigB*、*MpigJ* 的表达量降低, 但 *MpigI* (色素合成负调节因子) 的表达量不变^[50]。同时还发现, 红曲霉色素生物合成基因簇 (KC148521.1) 中的 *MpigA*、*MpigB*、*MpigD*、*MpigF*、

MpigR1、*MpigR2*、*MpPKs5* 和 *MpFasA2* 可能参与了橙色素的生物合成, 而 *MpigC* 和 *MpigE* 可能参与了红色素和黄色素的生物合成^[38]。

2.2.2 桔霉素

红光条件下, 红曲霉代谢桔霉素的变化趋势不是单一的。紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 在 150 lx 的红光处理下, 生物量与对照组一致, 生长速度也没有显著变化, 但桔霉素产量降低。150 lx 的红光可以促进 *orf7* 以及全局转录因子 *LaeA*、*veA*、*Pka* 的表达, 同时抑制 *ctnA*、*pksCT* 的表达^[44]。另外, 在 100 lx 的红光下, 紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 桔霉素的产量随红光处理时间的延长呈现先下降后上升的趋势, 在 30 min/d 时产量最低而且桔霉素的产量会随红光强度的升高而降低。通过对桔霉素合成基因的表达分析得出, 红曲霉桔霉素生物合成基因簇



AOANCR: 长非编码RNA; mraox: 替代氧化酶基因; WCC: 白领复合体; LRE: 光响应元件; AC: 腺苷酸环化酶; ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸; cAMP: 环磷酸腺苷; PKA: 蛋白激酶A

图1 光照对红曲霉生长和代谢的作用机制

表2 红光对红曲霉生长和代谢的影响

红曲霉种类	主要研究结论	参考文献
紫色红曲霉(<i>M. purpureus</i>)	持续的红光照射会促进有性繁殖和无性繁殖以及菌丝内红曲色素的产生	刘宏等 ^[33]
紫色红曲霉(<i>M. purpureus</i>)	100 lx的持续红光光照会使菌丝变密, 颜色变深, 增加红曲色素的产量。红光抑制了桔霉素的产生, 桔霉素的产量会随红光强度的升高而降低	刘宏等 ^[38]
紫色红曲霉(<i>M. purpureus</i>)	150 lx的红光处理不影响菌丝生长和菌体生物量, 但会降低桔霉素的产量, 促进 <i>orf7</i> 、 <i>LaeA</i> 、 <i>veA</i> 、 <i>Pka</i> 的表达	王陆亚等 ^[44]
紫色红曲霉(<i>M. purpureus</i>)	通过动态监测发现红光能显著促进红曲霉孢子的产生, 增加菌体干重。红光处理的红曲色素产量显著高于黑暗对照, 发酵的第7天红曲色素含量达到最大值。红光处理将莫纳可林的产量提高了26%。另外, 红光有抑制桔霉素产生的能力	马义芝等 ^[51]
红色红曲霉(<i>M. ruber</i>)	1500 lx的红光可以促进生物量的积累, 升高 <i>MpigA</i> 和 <i>MpigB</i> 的转录水平, 降低桔霉素的含量	Wang等 ^[28]
红色红曲霉(<i>M. ruber</i>)	4256 lx的红光可以促进菌丝生长, 有利于红曲色素沉着。光照可以使菌体生长停滞, 但不会使其灭活	Meinicke等 ^[34]
红色红曲霉(<i>M. ruber</i>)	500 lx的红光降低了胞内外红曲色素的积累, 300 lx的红光增加了红曲色素的积累。王丽玲等 ^[50] 发酵前期, 100 lx、300 lx的红光可以促进桔霉素的产生, 但在发酵的第12天, 红光抑制了对桔霉素的代谢	

(EU309474.1)中的 *ctnA*、*ctnD*、*ctnE*、*ctnF*、*ctnG*、*ctnH*、*ctnI*、*orf1*、*orf3*、*orf4*、*orf5*、*pksCT* 可能参与了桔霉素的合成代谢, 而 *ctnR1* 可能参与了桔霉素的分解代谢^[38]。整体上, 红光对红曲霉桔霉素的代谢有明显的抑制作用^[28, 51]。

另外, 培养时间的改变也会影响红光对桔霉素的代谢作用。在发酵第6天, 100 lx 和 300 lx 红光

促进了桔霉素的生产, 但在发酵第12天, 不同强度的红光均表现出对桔霉素代谢的抑制作用^[50]。对发酵第12天的样本进行基因表达分析发现, 500 lx 红光处理的菌体中 *pksCT*、*mrl1* (编码水解酶)、*mrl2* (编码氧化还原酶)、*ctnA* 的表达量均下降^[28]。在 GGP (7% 甘油、3% 葡萄糖、3.8% 蛋白胨、0.1% $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 、0.2% $NaNO_3$) 培养基中, 红光在

7~14 d 的培养期间显著刺激桔霉素的产生, 在生长的早期效果更强烈, 这种效果类似于红光对红色素产生的影响^[52], 因为桔霉素与红色素合成途径有相同的中间体^[54]。

2.2.3 莫纳可林K

光对莫纳可林 K 影响的研究比较少, 在有限的研究中, 红光都展现出了可以提升红曲霉莫纳可林 K 含量的能力。与黑暗对照相比, 红光照射将莫纳可林 K 的产量提高了 26%^[51]。在 GGP 培养基中, 红光处理促进了莫纳可林 K 的产生, 但在生长的后期 (14 d), 红光处理和黑暗对照达到了大致相同的水平^[52]。

2.3 红光感受器

在对红色红曲霉 (*M. ruber*) 基因组与构巢曲霉 (*Aspergillus nidulans*) 和粗糙链孢霉 (*Neurospora crassa*) 基因组进行 BLAST 分析时发现, 红色红曲霉 (*M. ruber*) 基因组包含一个推定存在的红光光感受器 (FphA ortholog GM5823), FphA 同源蛋白包含由 PAS、GAF (c-GMP 特异性的磷酸二酯酶、腺苷环化酶和 FhlA) 和 PHY (光敏色素) 结构域组成的 N-末端感受区以及由组氨酸激酶、三磷酸腺苷酶和信号传递反应调节域组成的 C-末端输出域 (图 1)^[28]。同样, 玉米黑粉菌 (*Ustilago maydis*) 中光敏色素基因的缺失也会影响菌体对红光的响应, 进而影响该菌的生殖和发育^[55]。除光敏色素对光的直接感受外, 还存在一种全局调控因子 *RlcA*, 它可以和光敏色素相互作用对红光进行感受^[56]。

整体上讲, 红光或者远红光对红曲霉的生长和代谢有一定的促进作用。不同类型的红光可以不同程度地影响红曲霉分生孢子和闭囊壳的产生。红光可以促进色素合成相关基因在转录水平的表达。红

光对红曲霉代谢桔霉素的影响是多样的, 这一现象可以为生产中利用光照降低桔霉素的产量提供新思路。

3 绿光对红曲霉的影响

已有的研究显示, 绿光对红曲霉的影响是消极的, 不同强度的绿光都表现出对红曲霉生长和红色色素合成的抑制作用, 某些绿光条件还可以促进有害物质桔霉素的分泌 (表 3)。

3.1 生长发育

绿光光照会影响红曲霉的生物量和繁殖。100 lx、300 lx、500 lx 的恒绿光处理不会影响紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 的显微形态, 也不会影响其生长速度, 但在发酵结束后会显著降低生物量, 绿光下分生孢子和闭囊壳都可以正常产生^[50]。通过培养基插盖玻片的方法发现, 持续的绿光刺激会减少紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 闭囊壳和分生孢子的产生^[33], 绿光对有性繁殖和无性繁殖都有显著抑制作用。通过包裹有色薄膜保留单色波长方法, 发现当使用绿光时, 相比较红光、白光和黑暗, 紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 菌落大小减少, 形成的扁平菌落与蓝光处理的菌落在外观上没有显著差异^[57]。

3.2 聚酮类代谢产物

3.2.1 红曲色素

在研究绿光对红曲霉影响的研究中, 大多数实验都表明, 绿光对红曲霉的作用是消极的。100 lx 的持续绿光照射会降低紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 的色素产量, RUM、MOM、MS、AK、RUN、MON 会有不同程度的下降, MON 的抑制率最高^[38]。300 lx 和 500 lx 的持续绿光处理会显著降低紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 的胞内外色素的积累。同时 500 lx

表3 绿光对红曲霉生长和代谢的影响

红曲霉种类	主要研究结论	参考文献
紫色红曲霉 (<i>M. purpureus</i>)	持续的绿光刺激会减少闭囊壳和分生孢子的产生, 绿光对有性繁殖有显著的抑制作用	刘宏等 ^[33]
紫色红曲霉 (<i>M. purpureus</i>)	100 lx 的绿光持续处理会降低红曲霉红曲色素产量。绿光在发酵前期可以促进桔霉素的代谢, 但不影响后期桔霉素的产量	刘宏等 ^[38]
紫色红曲霉 (<i>M. purpureus</i>)	绿光的持续处理不会影响菌体的生长速度、显微形态以及繁殖, 但是会显著降低生物量和红曲色素的积累, 抑制 <i>MpigA</i> 、 <i>MpigB</i> 、 <i>MpigJ</i> 的表达	王丽玲等 ^[50]
紫色红曲霉 (<i>M. purpureus</i>)	绿光可以抑制红曲色素的产生, 但是会促使菌体生长	Babitha等 ^[57]
红色红曲霉 (<i>M. ruber</i>)	500 lx 的绿光增大了桔霉素的积累, 但是 1000 lx 和 1500 lx 的绿光会降低桔霉素的积累。绿光上调了 <i>pksCT</i> 、 <i>mrl1</i> 、 <i>mrl2</i> 、 <i>ctnA</i> 的转录水平	Wang等 ^[28]
红色红曲霉 (<i>M. ruber</i>)	通过覆盖有色薄膜发现绿光抑制红曲色素的产生	Meinicke等 ^[34]

的绿光也抑制了 *MpigA*、*MpigB*、*MpigJ* 的表达, 但不影响 *MpigI* 的表达量^[50]。

在早期研究中, 通过覆盖有色薄膜改变光照颜色发现, 覆盖绿膜组, 色素产量要明显低于覆盖黑膜组^[34]。对比绿膜、黑膜和不覆膜的紫色红曲霉 (*M. purpureus*) 的生长情况发现, 完全黑暗中培养导致色素产量增加, 绿色波长抑制色素产生, 但促使生物量增加^[57]。色素分泌量的变化也可能与光对生物膜的作用有关^[58]。

3.2.2 桔霉素

绿光下桔霉素的变化呈现出多样化, 发酵前期 (9 d 前) 不同强度的绿光都可以促进桔霉素的代谢, 在发酵后期, 绿光对桔霉素的促进作用会减弱, 直至消失^[50]。500 lx 的绿光处理红色红曲霉 (*M. ruber*) 时, 实验组桔霉素积累量相对较高, 但光照强度增加到 1000 lx 和 1500 lx 时, 桔霉素积累量会降低, 荧光定量分析发现, *pksCT*、*mrl1*、*mrl2*、*ctnA* 的转录水平在第 8 d 上调, 说明绿光调控这 4 个基因的表达来刺激桔霉素的产生^[28]。低强度和高强度的绿光会对桔霉素代谢产生不一样的效果, 低强度会促进但高强度会抑制桔霉素产生, 导致这种现象的原因可能是菌体为了抵御绿光的负面效果, 分泌桔霉素进行自我保护, 但当光照强度进一步提升时, 菌体无法再依靠释放桔霉素进行防御, 导致菌体受损, 桔霉素含量降低。

3.3 绿光感受器

将红色红曲霉 (*M. ruber*) 基因组与光模式生物 (*N. crassa* 和 *A. nidulans*) 基因组进行 BLAST 分析, 推测出两个可能的绿光光感受器 (NOP-1 orthologs GM7181 和 GM6082)^[28, 59]。其中, NOP-1 直系同源物包含视黄醛结合域 (为嗜盐细菌家族提供光依赖性离子转运和感觉功能), 是整合的膜蛋白, 有 7 个跨膜结构域。因为 GM7181 与 *N. crassa* NOP-1 具有 39% 的同源性 (GM6082 的同源性为 31%), 因此, 也可将 GM7181 称为 MNOP-2。

在光感受器的研究中发现, 视蛋白对绿光的响应最为强烈。视蛋白是一种广泛存在的真菌光感受器, 与绿色光感应有关 (图 1), 由视网膜生色团组成, 在绿光下略有触发, 也可以被蓝光激活^[60]。视蛋白作为绿光感受器, 其机制还不是很清楚, 需要进一步进行探讨^[61]。

在已有研究中, 绿光对红曲霉的生长表现出了消极作用, 绿光会显著抑制红曲霉的有性繁殖和无性繁殖, 同时抑制色素基因转录水平的表达。因为

桔霉素对菌丝的保护作用, 所以绿光下桔霉素的分泌呈现出多层次的变化。另外研究发现, 绿光感受器不仅承担对绿光的感受, 同时对其他类型的光也有响应^[62-63]。

光照对红曲霉生长代谢调控的研究大多是单向的, 即一种单色光对应一种光感受器, 但是研究表明, 光和光感受器之间可能存在交叉作用 (图 1)。

不同波长的光可能对同一类的光感受器起作用, 以绿光感受器视蛋白为例, 它不仅可以对绿光做出响应, 同样, 在蓝光和红光下也会发生异构化, 也就是说, 视蛋白可以在不同波长光的作用下发生不同的光异构化^[62]。另外, 白蛋白 (蓝光感受器) 也可以感知红光或远红光, 光敏色素 (红光感受器) 对蓝光同样有响应^[63]。

光感受器之间存在相互协作关系, 如红光感受器光敏色素和蓝光感受器白蛋白都可以通过修改 H3 乙酰化来调节基因表达^[49]。视蛋白是绿光驱动的质子泵^[64], 白蛋白作为生色团与黄素结合, 光敏色素作为生色团与胆绿素结合, 三个感受器之间是相互协作的, 不同阶段下, 主导地位不同。此外, 红光和远红光控制基因不仅依赖于红光感受器, 还依赖于白蛋白, 表明这两个光感受器对基因的表达有部分的共同调控^[65]。另外, 一种光感受器的缺失可能会影响其他光感受器的作用, 如白蛋白的缺失同样会影响视蛋白的调节^[60]。综上所述, 红曲霉中已验明和可能存在的光作用机制如图 1 所示。

4 展望

无论是蓝光、红光还是绿光, 基因的表达与光照时间之间不存在线性关系^[28]。实际上, 丝状真菌对光的感受具有复杂性, 光对生长和代谢的调控是一个层次化的网络调控系统, 不同的条件触发不同层次的基因调控网络, 多个基因的激活和抑制过程形成了一个光调控的分层网络。目前, 单色光对红曲霉的生长和代谢的调控网络还不清楚, 不同光以及不同光感受器之间的交互作用仍需进行更深入地探讨。同样条件产生不同效果的原因可能是由于不同菌株或物种中生长代谢基因的多样性。同时, 桔霉素和色素具有不稳定性, 可以被光直接降解, 这也是导致结果多变的重要原因。这些可能的原因仍需试验探究证明。另外, 特定的光处理可大大地提升红曲色素的分泌量, 同样也可以通过光处理的手段去降低桔霉素的产量。利用光以及光感受器之间的交互作用, 探索不同波长的光在不同处理时间下

对红曲霉的协同调控作用, 提高红曲色素等有益物质的产生, 同时抑制桔霉素的合成, 使光照成为扩大红曲霉在食品和医药领域应用的新手段。

[参 考 文 献]

- [1] 朱丽萍, 陈福生, 杨强, 等. ISSR标记技术辅助形态学的红曲菌株分类鉴定. 中国酿造, 2020, 39: 175-81
- [2] 郭芳, 李钟庆. 红曲菌的形态与分类学[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2003
- [3] Jia L, Yu J, Chen F, et al. Characterization of the asexual developmental genes *brlA* and *wetA* in *Monascus ruber* M7. Fungal Genet Biol, 2021, 151: 103564
- [4] 陈慎, 黄颖颖, 杨成龙. 酿造红曲研究现状与展望. 中国酿造, 2022, 41: 8-12
- [5] 颜丽, 刘秀河, 李钰涵. 红曲霉代谢产物的研究进展与应用. 中国调味品, 2020, 45: 191-3
- [6] Sen T, Barrow CJ, Deshmukh SK. Microbial pigments in the food industry-challenges and the way forward. Front Nutr, 2019, 6: 7
- [7] 郭芳, 李钟庆, 杨晓曦. 综观红曲与红曲菌[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2009
- [8] 杨洋. 红曲色素的发酵、提取及其稳定性研究[D]. 兰州: 西北师范大学, 2018
- [9] Mohankumari HP, Naidu KA, Narasimhamurthy K, et al. Bioactive pigments of *Monascus purpureus* attributed to antioxidant, HMG-CoA reductase inhibition and anti-atherogenic functions. Front Sustain Food S, 2021, 5: 590427
- [10] Cicero AFG, Grassi D, Rizzo M, et al. Drug induced liver injury (DILI) due to variability in monacolin K content in red yeast rice (RYR): an expert opinion. Eur J Integr Med, 2020, 37: 101164
- [11] Xiong Z, Cao X, Wen Q, et al. An overview of the bioactivity of monacolin K/lovastatin. Food Chem Toxicol, 2019, 131: 110585
- [12] Kamle M, Mahato DK, Gupta A, et al. Citrinin mycotoxin contamination in food and feed: impact on agriculture, human health, and detection and management strategies. Toxins, 2022, 14: 85
- [13] Shi J, Qin X, Zhao Y, et al. Strategies to enhance the production efficiency of *Monascus* pigments and control citrinin contamination. Process Biochem, 2022, 117: 19-29
- [14] Higa Y, Kim Y, Altaf-Ul-Amin M, et al. Divergence of metabolites in three phylogenetically close *Monascus* species (*M. pilosus*, *M. ruber*, and *M. purpureus*) based on secondary metabolite biosynthetic gene clusters. BMC Genomics, 2020, 21: 679
- [15] Zhang C, Liang J, Zhang AN, et al. Overexpression of monacolin K biosynthesis genes in the *Monascus purpureus* azaphilone polyketide pathway. J Agr Food Chem, 2019, 67: 2563-9
- [16] Li M, Kang L, Ding X, et al. Monasone naphthoquinone biosynthesis and resistance in *Monascus* fungi. MBio, 2020, 11: e02676-19
- [17] 李利, 陈莎, 陈福生, 等. 红曲菌次生代谢产物生物合成途径及相关基因的研究进展. 微生物学通报, 2013, 40: 294-303
- [18] Liu H, Zhang J, Lu G, et al. Comparative metabolomics analysis reveals the metabolic regulation mechanism of yellow pigment overproduction by *Monascus* using ammonium chloride as a nitrogen source. Appl Microbiol Biot, 2021, 105: 6369-79
- [19] Liu Z, Wang B, Zhang Y, et al. Investigation of biosynthetic mechanisms of Monacolin K and pigments in *Monascus purpureus* based on transcriptomic analysis. AIP Conf Proc, 2019, 2110: 020009
- [20] Liang B, Du X, Li P, et al. Investigation of citrinin and pigment biosynthesis mechanisms in *Monascus purpureus* by transcriptomic analysis. Front Microbiol, 2018, 9: 1374
- [21] Wallner T, Pedroza L, Voigt K, et al. The cyanobacterial phytochrome 2 regulates the expression of motility-related genes through the second messenger cyclic di-GMP. Photoch Photobio Sci, 2020, 19: 631-43
- [22] Miyake T, Zhang MY, Kono I, et al. Repression of secondary metabolite production by exogenous cAMP in *Monascus*. Biosci Biotechnol Biochem, 2006, 70: 1521-3
- [23] Castellanos F, Schmoll M, Martínez P, et al. Crucial factors of the light perception machinery and their impact on growth and cellulase gene transcription in *Trichoderma reesei*. Fungal Genet Biol, 2010, 47: 468-76
- [24] Bayram Ö, Braus GH, Fischer R, et al. Spotlight on *Aspergillus nidulans* photosensory systems. Fungal Genet Biol, 2010, 47: 900-8
- [25] Rehman NNMA, Dixit PP. Influence of light wavelengths, light intensity, temperature, and pH on biosynthesis of extracellular and intracellular pigment and biomass of *Pseudomonas aeruginosa* NR1. J King Saud Univ Sci, 2020, 32: 745-52
- [26] 陈梦姣, 解廷娜, 陈春. 不同波长光源对新蚜虫病菌产孢能力的影响及霉菌蓝光受体基因的克隆和表达分析. 菌物学报, 2019, 38: 372-80
- [27] Pang H, Lee Y, Wang G, et al. Influence of light and temperature on secondary metabolites production by *Monascus ruber* in rice solid cultures. IOP Conf Ser: Mater Sci Eng, 2020, 782: 22108
- [28] Wang LL, Dai Y, Chen WP, et al. Effects of light intensity and color on the biomass, extracellular red pigment, and citrinin production of *Monascus ruber*. J Agr Food Chem, 2016, 64: 9506-14
- [29] Zhang X, Liu W, Chen X, et al. Effects and mechanism of blue light on *Monascus* in liquid fermentation. Molecules, 2017, 22: 385
- [30] 杨华, 陈勉华, 王婧, 等. cAMP在红曲霉蓝光诱导途径中的作用. 食品科学技术学报, 2013, 31: 51-4
- [31] 赵永霞, 谢健, 李升, 等. 蓝光、氮源对红曲霉生长发育及色素合成的调控研究. 酿酒科技, 2018, (08): 30-5
- [32] 班昭. 外界环境因子对红曲霉菌产桔霉素的调控研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2010
- [33] 刘宏. 光照对紫色红曲霉生长及发酵产色素的影响[D]. 天津: 天津科技大学, 2017
- [34] Meinicke BRM, Luise MB, Esteves MD, et al. Influence of light intensity on growth and pigment production by

- Monascus ruber* in submerged fermentation. Appl Biochem Biotech, 2015, 176: 1277-89
- [35] 薛原. 发酵条件对红曲霉红曲素和桔霉素含量的影响[D]. 天津: 天津科技大学, 2015
- [36] 王静. 环境因子对红曲霉菌产桔霉素的影响[D]. 天津: 天津科技大学, 2010
- [37] Chen D, Chen M, Wu S, et al. The molecular mechanisms of *Monascus purpureus* M9 responses to blue light based on the transcriptome analysis. Sci Rep, 2017, 7: 5537
- [38] 刘宏, 陈迪, 陈勉华, 等. 不同单色光对紫色红曲霉生长、色素和桔霉素合成的影响. 食品科学技术学报, 2019, 37: 48-55
- [39] Wang C, Fu Z, Chen M, et al. Blue light effects on pigment and citrinin production in *Monascus*[C]//2009 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering. IEEE, 2009: 1-4
- [40] 刘姣. 红色红曲菌M7中3个色素转运基因的克隆与功能分析[D]. 武汉: 华中农业大学, 2016
- [41] 薛春茂. 蓝光对红曲霉产Ankaflavin、Monascin的影响及其精制条件研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2016
- [42] Wang CL, Yang H, Chen MH, et al. Real-time quantitative analysis of the influence of blue light on citrinin biosynthetic gene cluster expression in *Monascus*. Biotechnol Lett, 2012, 34: 1745-8
- [43] Shimizu T, Kinoshita H, Nihira T. Identification and *in vivo* functional analysis by gene disruption of *ctnA*, an activator gene involved in citrinin biosynthesis in *Monascus purpureus*. Appl Environ Microb, 2007, 73: 5097-103
- [44] 王陆亚, 李瑶, 郭晓宇, 等. 光照影响红曲霉桔霉素代谢机制的研究. 中国酿造, 2020, 39: 63-6
- [45] Yang H, Wang X, Li Z, et al. The effect of blue light on the production of citrinin in *Monascus purpureus* M9 by regulating the *mraox* gene through lncRNA AOANCR. Toxins, 2019, 11: 536
- [46] Babitha S, Soccol CR, Pandey A. Effect of stress on growth, pigment production and morphology of *Monascus* sp. in solid cultures. J Basic Microbiol, 2007, 47: 118-26
- [47] Arthanari Y, Heintzen C, Griffiths-Jones S, et al. Natural antisense transcripts and long non-coding RNA in *Neurospora crassa*. PLoS One, 2014, 9: e91353
- [48] Corrochano LM. Light in the fungal world: from photoreception to gene transcription and beyond. Annu Rev Genet, 2019, 53: 149-70
- [49] Li Y, Sun T, Guo D, et al. Comprehensive analysis of the regulatory network of blue-light-regulated conidiation and hydrophobin production in *Trichoderma guizhouense*. Environ Microbiol, 2021, 23: 6241-56
- [50] 王丽玲. 红色红曲菌M7中光受体基因的功能研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2017
- [51] 马义芝. 培养基及红光培养条件对红曲霉次生代谢的影响研究[D]. 石家庄: 河北科技大学, 2013
- [52] Miyake T, Mori A, Kii T, et al. Light effects on cell development and secondary metabolism in *Monascus*. J Ind Microbiol Biot, 2005, 32: 103-8
- [53] Xiong X, Liu Y, Zhang J, et al. Mutational analysis of Mpphy reveals magnetoreception and photosensitivity involvement in secondary metabolites biosynthesis in *Monascus purpureus*. J Photoch Photobio B, 2021, 217: 112164
- [54] Hajjaj H, Kläbe A, Loret MO, et al. Biosynthetic pathway of citrinin in the filamentous fungus *Monascus ruber* as revealed by ^{13}C nuclear magnetic resonance. Appl Environ Microb, 1999, 65: 311-4
- [55] Sánchez-Arreguin JA, Cabrera-Ponce JL, León-Ramírez CG, et al. Analysis of the photoreceptors involved in the light-depending basidiocarp formation in *Ustilago maydis*. Arch Microbiol, 2020, 202: 93-103
- [56] Yu Z, Hübner J, Herrero S, et al. On the role of the global regulator RlcA in red-light sensing in *Aspergillus nidulans*. Fungal Biol, 2020, 124: 447-57
- [57] Babitha S, Carvahlo JC, Soccol CR, et al. Effect of light on growth, pigment production and culture morphology of *Monascus purpureus* in solid-state fermentation. World J Microb Biot, 2008, 24: 2671-5
- [58] Sun W, Yu Y, Chen J, et al. Light signaling regulates *Aspergillus niger* biofilm formation by affecting melanin and extracellular polysaccharide biosynthesis. mBio, 2021, 12: e03434-20
- [59] Wang Z, Wang J, Li N, et al. Light sensing by opsins and fungal ecology: NOP-1 modulates entry into sexual reproduction in response to environmental cues. Mol Ecol, 2018, 27: 216-32
- [60] Rodríguez-Pires S, Espeso EA, Rasiukevičiūtė N, et al. Light-photoreceptors and proteins related to *Monilinia laxa* photoresponses. J Fungi, 2021, 7: 32
- [61] Yu Z, Fischer R. Light sensing and responses in fungi. Nat Rev Microbiol, 2019, 17: 25-36
- [62] Chang CF, Kuramochi H, Singh M, et al. A unified view on varied ultrafast dynamics of the primary process in microbial rhodopsins. Angew Chem, 2022, 134: e202111930
- [63] Yu Z, Streng C, Seibeld RF, et al. Genome-wide analyses of light-regulated genes in *Aspergillus nidulans* reveal a complex interplay between different photoreceptors and novel photoreceptor functions. PLoS Genet, 2021, 17: e1009845
- [64] Sabine P, Annika B, Alfred B, et al. Opsin 1 and Opsin 2 of the corn smut fungus *Ustilago maydis* are green light-driven proton pumps. Front Microbiol, 2019, 10: 735
- [65] Brych A, Haas FB, Parzefall K, et al. Coregulation of gene expression by White collar 1 and phytochrome in *Ustilago maydis*. Fungal Genet Biol, 2021, 152: 103570