



## 脂肪酸及其氧化物对曲霉属真菌菌丝生长、产孢和黄曲霉毒素合成的影响

晏石娟<sup>1</sup>, 黄文洁<sup>1</sup>, 刘春明<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>广东省农业科学院农业生物基因研究中心, 广东 广州 510640

<sup>2</sup>中国农业科学院作物科学研究所, 北京 100081

**摘要:** 黄曲霉毒素是由黄曲霉菌合成的一类毒性极高、致癌性极强的次生代谢物。一般认为, 高油脂含量的作物种子被曲霉属真菌感染后容易产生黄曲霉毒素, 但是, 脂肪酸的处理实验结果表明不同类型的脂肪酸对曲霉属真菌毒素合成的作用不同, 有的促进合成, 有的抑制合成。最近研究结果显示所有脂肪酸都促进黄曲霉毒素合成, 但是多不饱和脂肪酸在暴露空气之后对毒素合成有抑制作用。这种抑制产毒的作用似乎是由多不饱和脂肪酸氧化所产生的脂氧化物所介导。本文结合我们的研究结果, 综合评述了脂肪酸和脂氧化物调控曲霉属真菌菌丝生长、产孢和毒素合成研究的最新进展。

**关键词:** 脂肪酸, 脂氧化物, 曲霉属真菌, 黄曲霉毒素, 菌丝生长, 产孢

曲霉属真菌(*Aspergillus*)广泛分布在土壤、空气和农作物中, 是最具潜在危害的真菌之一。黄曲霉毒素(aflatoxin, AF)是由黄曲霉菌(*A. flavus*)、寄生曲霉菌(*A. parasiticus*)和集蜂曲霉菌(*A. nomius*)等曲霉属真菌合成的一类毒性极高、致癌性极强的次生代谢物。自然界常见的黄曲霉毒素包括 AFB<sub>1</sub>、AFB<sub>2</sub>、AFG<sub>1</sub>、AFG<sub>2</sub> 等, 而 AFM<sub>1</sub> 和 AFM<sub>2</sub> 是动物食用黄曲霉毒素污染的饲料所产生的黄曲霉毒素衍生物。人和动物在食用含有黄曲霉毒素的食物之后既可引发急性反应, 也会诱发癌症等疾病。外界因子包括温度、光、酚类化合物、宿

主蛋白、淀粉、脂类和糖等均会影响曲霉属真菌的生长及毒素合成<sup>[1-4]</sup>。

早在 20 世纪 90 年代, 人们就发现黄曲霉菌和寄生曲霉菌等在感染油料作物种子或含油脂高的组织之后会产生更多的黄曲霉毒素<sup>[5-6]</sup>。其后的分子生物学和生物化学水平研究揭示了脂类物质及其氧化产物和黄曲霉毒素合成之间的密切关系<sup>[7-11]</sup>。例如, 曲霉属真菌的脂肪酸合成酶基因 *fas-1A*<sup>[7]</sup>, 脂肪酸过氧化物酶基因 *ppoA*、*ppoB*、*ppoC*、*ppoD*<sup>[9]</sup>, 脂氧合酶基因 *Aflolx1*<sup>[10]</sup>的突变都会影响曲霉属真菌的生长发育以及毒素合成。宿主植物的脂氧合

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(31500045); 广东省自然科学基金博士启动项目(2014A030310489)

\*通信作者。Tel: +86-10-82108563; E-mail: liuchunming@caas.cn

收稿日期: 2016-06-15; 修回日期: 2016-08-03; 网络出版日期: 2016-10-13

酶基因 *ZmLOX3* 的表达下调也可以影响曲霉属真菌的黄曲霉毒素合成<sup>[8]</sup>。另外, 体外添加不同类型的脂类化合物对黄曲霉毒素合成也有明显作用<sup>[11]</sup>。本文重点综述脂肪酸和脂氧合物(oxylipins)对曲霉属真菌的菌丝生长、产孢和毒素合成的影响, 旨在使相关领域的科研工作者了解最新进展。

## 1 脂肪酸对曲霉属真菌生长、产孢和毒素合成的影响

有研究表明, 体外添加多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)如亚油酸和亚麻酸可促进黄曲霉的菌丝生长和无性孢子的产生, 而添加饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFA)如棕榈酸却没有效果<sup>[12]</sup>。同样, 添加花生四烯酸也能促进烟曲霉和构巢曲霉的无性孢子的产生<sup>[13]</sup>, 说明脂肪酸可以调控真菌的生长与发育。不同类型的种子感染曲霉真菌之后产毒明显不同。与高淀粉含量的种子(如水稻和小麦)相比, 高油脂含量的种子如花生、玉米、杏仁和葵花籽在感染曲霉属真菌之后更容易产生黄曲霉毒素<sup>[14]</sup>。当黄曲霉感染玉米种子时, 黄曲霉毒素主要积累在富含脂肪酸的胚及糊粉层部位<sup>[6]</sup>; 没有经过脱脂处理的种子要比脱脂后的种子更易累积黄曲霉毒素<sup>[5,15]</sup>。这些结果间接说明脂肪酸促进毒素合成。也有实验结果表明玉米种子中的脂类成分会影响真菌的侵染及产毒量<sup>[5,16]</sup>。然而, 从棉花种子中提取的混合脂类能够抑制毒素合成<sup>[15]</sup>。Calvo 等发现从种子中纯化得到的 PUFA 如亚油酸可以促进黄曲霉和构巢曲霉的无性孢子发育, 并影响其对种子的侵染力和毒素合成<sup>[12]</sup>。黄曲霉在感染油酸含量高的花生种子后所产生的毒素比感染中等油酸含量的花生种子会产

生多一倍的毒素<sup>[17]</sup>。此外, 也有实验结果表明曲霉真菌在感染亚油酸含量高的花生种子后所产生的毒素却比低亚油酸的种子少<sup>[17-18]</sup>, 说明不同类型的脂肪酸在调控毒素合成过程中发挥的作用可能是不同的。

在 20 世纪 70 年代, 人们通过体外实验对不同类型脂肪酸与黄曲霉毒素合成的关系进行了研究。1974 年 Gupta 等发现当在液体培养基中添加月桂酸时, 寄生曲霉的黄曲霉毒素的合成明显被促进, 而肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸的促进效果较弱<sup>[19]</sup>。而 Fanelli 等的研究结果表明棕榈酸与油酸对黄曲霉毒素合成没有明显效果<sup>[20]</sup>。Schultz 等比较了 PUFA 和 SFA 对黄曲霉毒素合成的影响, 发现尽管作为 SFA 的硬脂酸和作为 PUFA 的亚油酸均可以抑制黄曲霉的毒素合成, 亚油酸的抑制作用明显比硬脂酸强<sup>[21]</sup>。其后, Pyiyadarshini 等的结果显示作为 SFA 的肉豆蔻酸、棕榈酸和硬脂酸均促进黄曲霉毒素合成, 随着碳链的延长这种促进作用逐渐减弱, 而 PUFA 如油酸和亚油酸则可以抑制黄曲霉毒素合成<sup>[22]</sup>。相反, Tiwari 等发现亚油酸和亚麻酸均促进黄曲霉毒素的合成, 棕榈酸却抑制黄曲霉毒素产生<sup>[23]</sup>。总之, 脂肪酸影响曲霉属真菌毒素合成的研究结果之间存在诸多矛盾, 即对同一种脂肪酸有人发现有抑制产毒作用, 也有人发现有促进产毒作用。

很长时间, 人们不清楚这种矛盾产生的原因。针对这一问题, 我们开展了系列研究。我们将不同类型的高纯度脂肪酸添加到分别接种了黄曲霉、寄生曲霉和构巢曲霉的液体合成培养基中, 发现无论是 SFA (棕榈酸和硬脂酸) 还是 PUFA (如亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸) 均能促进黄曲霉的毒素合成。其中, 不饱和脂肪酸具有促进黄曲霉的菌丝生长和无性孢子产生的效果, 而 SFA

对菌丝生长和无性孢子的产生则没有明显作用<sup>[11]</sup> (图 1)。有趣的是我们发现在空气暴露过几个小时的 PUFA 不但对黄曲霉毒素合成没有促进作用, 反而有很强的抑制作用, 而没有在空气中暴露过的 PUFA 则没有抑制效果<sup>[11]</sup>。基因表达分析结果表明经空气氧化后的亚麻酸能抑制黄曲霉毒素合成基因簇上的关键基因的表达, 包括转录因子 *aflR*。随后我们利用液相色谱质谱联用技术发现亚麻酸在暴露空气之后产生了包含 13S-HPOTE 和 9S-HPOTE 等在内至少 15 种脂氧合物。体外添加实验表明这些脂氧合物具有抑制黄曲霉毒素合成的作用。当然, 到目前为止, 我们还不清楚是不是每一种脂氧合物均对毒素合成均有抑制作用<sup>[11]</sup>。作为对照实验, 我们也观察了经过和未经过空气自然氧化棕榈酸和硬脂酸(饱和的脂肪酸)对毒素合成的作用, 发现这氧化处理之后的 SFA 均具有促进产毒合成的作用。由此, 我们推测不同前人研

究结果之间的矛盾很可能是由于 PUFA 被氧化所产生的脂氧合物所导致(图 1)。

## 2 脂氧合物对曲霉属真菌生长、产孢和毒素合成的影响

### 2.1 外源性脂氧合物

脂氧合物既可以在细胞内由亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸和十六碳三烯酸(C16:3)等 PUFA 通过酶促氧化产生, 也可以在空气氧化自然产生, 还可以经化学合成得到<sup>[24-26]</sup>。脂氧合物包括脂肪酸过氧化物、茉莉酸类化合物和挥发性化合物等。已有研究结果表明外源的脂氧合物可以调控曲霉属真菌的生长、产孢和毒素合成<sup>[27-28]</sup>。体外添加某些脂氧合物可促进黄曲霉毒素的合成<sup>[29]</sup>, 而另外一些脂氧合物可抑制毒素的合成<sup>[30]</sup>。Burow 等发现在培养基中施加来源于大豆种子的亚油酸脂

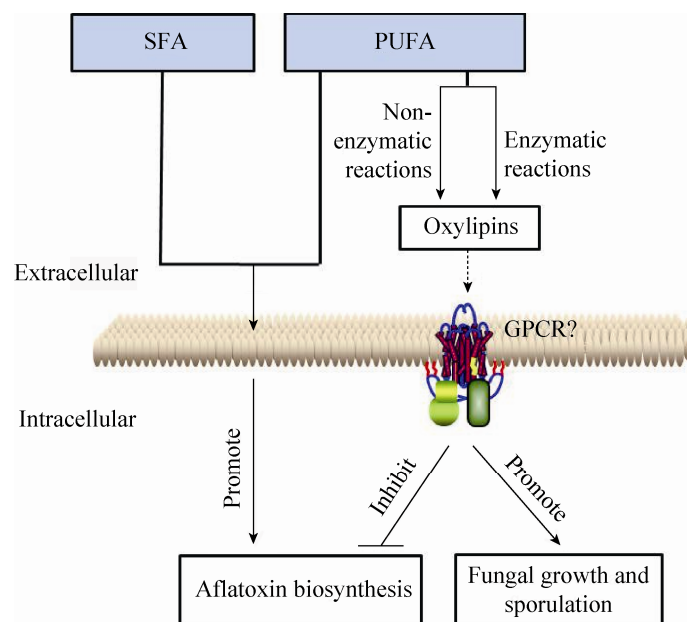


图 1. 不同类型脂肪酸和脂氧合物影响曲霉属真菌毒素合成、菌丝生长和产孢示意图

Figure 1. A hypothetical model of different fatty acids and their oxidation products-oxylipins on aflatoxin biosynthesis, fungal growth and sporulation in *Aspergillus*.

氧合物 13S-HPODE 会明显抑制寄生曲霉的毒素合成;低浓度的 9S-HPODE 可以抑制毒素合成,但高浓度的 9S-HPODE 会延长黄曲霉毒素合成基因表达的时间,从而促进黄曲霉毒素合成<sup>[30]</sup>。当把带有 13S-HPODE 的滤纸片加到构巢曲霉固体培养基中,可以促进无性孢子的形成,但加 9S-HPODE 的滤纸片却促进子囊孢子形成<sup>[12]</sup>。我们的体外研究结果显示体外施加的亚麻酸氧合物混合物以及经液相色谱分馏制备得到的不同的亚麻酸氧合物馏分均具有抑制黄曲霉毒素的合成、促进黄曲霉菌丝体生长和分生孢子产生的作用<sup>[11]</sup>。

在宿主细胞内,脂氧合物能进一步被过氧化物裂合酶(HPL)、丙二烯氧化合酶(AOS)、丙二烯氧化物环化酶(AOC)和脂氧合酶(LOX)等催化产生一系列的其他结构类型的脂氧合物,如茉莉酸类和挥发性化合物等<sup>[1]</sup>。例如,浓度为  $10^{-3}$ – $10^{-8}$  mol/L 的茉莉酸甲酯不仅能抑制黄曲霉毒素的合成<sup>[31]</sup>,而且还能抑制黄曲霉菌的孢子萌发<sup>[30–31]</sup>。茉莉酸甲酯处理过的棉籽在感染黄曲霉菌后产生的黄曲霉毒素比未经处理过的棉籽产生的要少<sup>[32]</sup>。也有报道显示浓度为  $10^{-4}$  mol/L 的茉莉酸甲酯会在培养的前 7 d 促进寄生曲霉的黄曲霉毒素的合成,后 9 d 表现为抑制毒素合成,但在整个 16 d 培养过程中菌丝体的生长没有显著影响<sup>[33]</sup>,当浓度为  $10^{-2}$  mol/L 的茉莉酸甲酯会抑制寄生曲霉的毒素合成和菌丝体的生长<sup>[34]</sup>。

脂肪酸氧化也可以产生醛类挥发性化合物。Doehlert 等发现大豆匀浆释放的挥发性 C6-醛类化合物可明显抑制黄曲霉菌菌丝生长、产孢和黄曲霉毒素合成<sup>[35–36]</sup>;玉米释放的 C9-醛类化合物可以抑制寄生曲霉的菌丝生长,但促进黄曲霉毒素的合成<sup>[37]</sup>。杏仁产生的 C9-醛类如 2E-丙烯醛、壬二烯醛和乙醛等能抑制碳黑曲霉菌(*A. carbonarius*)的

菌丝生长和产孢<sup>[38]</sup>。Cleveland 等比较了大豆氧化所产生的醛类、醇类、酮类和呋喃等挥发性化合物,发现醛类物质能完全抑制黄曲霉的菌丝体生长和毒素 AFB1 的合成<sup>[39]</sup>。由大豆产生的反式-2-乙烯醛对于未萌发的分生孢子没有作用,但如向正在萌发的分生孢子培养体系中添加 20  $\mu$ mol/L 反式-2-乙烯醛时,95%的分生孢子会死亡。当向黄曲霉感染玉米材料间断性泵入反式-2-乙烯醛时,黄曲霉菌丝体的生长和 AFB1 的合成会明显被抑制<sup>[40]</sup>。最新研究表明酵母产生的 2-苯乙醇也能抑制黄曲霉的毒素合成和孢子萌发<sup>[41]</sup>。

分子水平的研究也证实外施的脂氧合物或者宿主产生的脂氧合物确实可调控黄曲霉毒素合成基因的表达<sup>[8,11,42–43]</sup>。经空气暴露后的亚麻酸氧合物能抑制黄曲霉毒素合成基因簇上多个基因如 *aflO*, *cypA*, *ordA*, *aflR* 和 *aflS* 的表达<sup>[11]</sup>;敲除脂氧合酶 *ZmLOX3* 基因的玉米突变体籽粒中含有更多的游离脂肪酸和脂氧合物更容易受黄曲霉和构巢曲霉侵染,并积累更多的毒素 AFs 和杂色曲霉毒素(ST),产生更多的无性孢子<sup>[8]</sup>。

## 2.2 内源性脂氧合物

细胞内产生的内源的脂氧合物主要由曲霉属真菌体内的油酸、亚油酸、亚麻酸和花生四烯酸等 PUFA 在脂肪酸氧化酶的催化下所产生的羟化物、环状或脂肪族化合物等<sup>[13]</sup>。其中, *ppoA*、*ppoB*、*ppoC* 和 *ppoD* 4 个基因编码的双氧化酶可以氧化体内不饱和脂肪酸如油酸、亚油酸和亚麻酸等产生一组结构类似的脂氧合物,被命名为早熟性诱导因子 psi (precocious sexual inducer)<sup>[44–45]</sup>。Tsitsigiannis 等的研究发现 psi 因子调控构巢曲霉的有性和无性孢子发育,并能够平衡这两类孢子的比例<sup>[13,46]</sup>。

烟曲霉菌和构巢曲霉菌的花生四烯酸氧化产

物前列腺素 E-2 可以抑制烟曲霉和构巢曲霉的无性孢子的产生<sup>[13]</sup>。携带玉米的 *ZmLOX3* 基因的构巢曲霉的野生型和  $\Delta$ *ppoAC* 突变体菌株的内源羟基化脂肪酸 9S-HODE 显著增加, 而 13S-HODE 减少。该菌株所产生的无性孢子显著增多<sup>[47]</sup>。烟曲霉的 *ppoC* 基因缺失后, 其分生孢子的产量明显降低<sup>[48]</sup>。当黄曲霉的 5 个脂氧合酶基因 *ppoA*、*ppoB*、*ppoC*、*ppoD* 和 *lox* 表达同时被下调时, 无性孢子的产量降低 100 倍, 而其菌核数目却增加了 500 倍<sup>[9]</sup>。脂氧合酶基因 *AoloxA* 缺失的赭曲霉突变株几乎不能产生 13-HPODE, 所产生的菌核数目增加, 分生孢子的萌发延迟<sup>[49]</sup>。最新研究结果表明黄曲霉的 *Aflox1* 基因被敲除之后, 胞内脂氧合物的含量会减少, 同时黄曲霉毒素的合成量也降低。但是, 比较奇怪的是当把该菌株接种到玉米种子时, 黄曲霉毒素的合成明显增加<sup>[43]</sup>。毫无疑问, 尽管脂氧合物可以调控曲霉属真菌的生长发育和毒素合成<sup>[27-28]</sup>, 但是不同类型的脂氧合物所起的作用似乎不同。

### 3 曲霉属真菌对脂肪酸和脂氧合物的感知

真菌具有感知和响应胞外信号的能力, 启动对生长发育和次生代谢的调控。G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 是真菌感受胞外信号的最主要受体, 一般是以异三聚体形式与下游效应因子一起参与信号转导途径<sup>[50]</sup>。GPCRs 是广泛存在于真核生物细胞表面的一类跨膜受体, 可以识别环境中的诸多信号分子<sup>[51]</sup>。

在哺乳动物细胞中, 脂氧合物可作为配体被细胞表面 GPCRs 感知, 启动信号转导途径<sup>[52]</sup>。近几年的研究结果表明曲霉属真菌的 GPCRs 可以调

控真菌的菌丝生长、产孢、密度感应及代谢物合成等<sup>[51,53-54]</sup>。已经报道的真菌细胞 GPCRs 配体包含糖类、氨基酸类、多肽类以及脂类化合物<sup>[51,53]</sup>。Keller 课题组的研究结果表明曲霉属真菌的 GPCRs 可以感知脂肪酸和脂氧合物。亚油酸氧合物 13S-HPODE、13S-HODE、9S-HPODE 和 9S-HODE 均会导致野生型构巢曲霉胞内的 cAMP 含量上升, 并随着其浓度的增加而增多<sup>[53]</sup>, 而 cAMP 含量的变化已被证实是构巢曲霉和寄生曲霉 G 蛋白信号途径启动的标志<sup>[55-56]</sup>。有意思的是其中的 GPCR 基因 *gprD* 被敲除的构巢曲霉突变株  $\Delta$ *gprD* 在以上 4 种亚油酸氧合物处理之后, 其细胞内的 cAMP 含量却没有上升, 然而, 在体外添加亚油酸后,  $\Delta$ *gprD* 突变株的产孢量明显多于野生型<sup>[53]</sup>。

黄曲霉菌基因组中有 15 个 GPCRs。Keller 课题组通过比较这 15 个 GPCRs 基因敲除的突变菌株和野生型对 13S-HPODE 响应的变化, 发现  $\Delta$ *gprA*、 $\Delta$ *gprC*、 $\Delta$ *gprD* 等 9 个 GPCRs 突变株在 13S-HPODE 处理后失去促进产孢的能力, 而使用亚油酸处理时, 除了  $\Delta$ *gprD* 外, 其他 14 个 GPCRs 突变株的产孢表型和野生型一样。说明上述 9 种 GPCRs 对脂氧合物的感知是有特异性的<sup>[51]</sup>。这些证据显示脂肪酸及其氧合物可以作为配体被曲霉属真菌 GPCRs 识别调控产孢过程(图 1)。但是, 脂肪酸及其氧合物是否通过 GPCRs 启动胞内信号途径以调控毒素合成尚不清楚。

### 4 总结和展望

综上所述, 不同的脂肪酸及其氧合物在调控曲霉属真菌生长、产孢和毒素合成过程中发挥不同作用。一般说来, 脂肪酸对黄曲霉毒素的合成

有促进作用, 但多不饱和脂肪酸氧化之后产生的脂氧合物可以抑制毒素的合成。在本文中, 我们提出了一个不同类型脂肪酸及脂氧合物调控黄曲霉毒素合成、菌丝生长和产孢作用基本模式图(图 1), 其背后的分子机制需要进一步的分子遗传学和生物化学研究来验证。这些化合物是否是通过真菌细胞表面的 GPCR 受体蛋白所感受, 从而启动胞内的信号通路尚不清楚。组学技术和基因组编辑技术的应用将为我们解析脂肪酸及其氧合物调控曲霉属真菌的生长和次生代谢的分子调控机制提供新的机遇, 也对从源头控制黄曲霉毒素污染具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] Gao XQ, Kolomiets MV. Host-derived lipids and oxylipins are crucial signals in modulating mycotoxin production by fungi. *Toxin Reviews*, 2009, 28(2/3): 79–88.
- [2] Fountain JC, Scully BT, Ni XZ, Kemerait RC, Lee RD, Chen ZY, Guo BZ. Environmental influences on maize-*Aspergillus flavus* interactions and aflatoxin production. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5: 40.
- [3] Bai YH, Wang S, Zhong H, Yang Q, Zhang F, Zhuang ZH, Yuan J, Nie XY, Wang SH. Integrative analyses reveal transcriptome-proteome correlation in biological pathways and secondary metabolism clusters in *A. flavus* in response to temperature. *Scientific Reports*, 2015, 5: 14582.
- [4] Gallo A, Solfrizzo M, Epifani F, Panzarini G, Perrone G. Effect of temperature and water activity on gene expression and aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus flavus* on almond medium. *International Journal of Food Microbiology*, 2015, 217: 162–169.
- [5] Reddy MJ, Shetty HS, Fanelli C, Lacey J. Role of seed lipids in *Aspergillus parasiticus* growth and aflatoxin production. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 1992, 59(2): 177–181.
- [6] Keller NP, Butchko RAE, Sarr B, Phillips TD. A visual pattern of mycotoxin production in maize kernels by *Aspergillus* spp.. *Phytopathology*, 1994, 84(5): 483–488.
- [7] Mahanti N, Bhatnagar D, Cary JW, Joubran J, Linz JE. Structure and function of *fas-1A*, a gene encoding a putative fatty acid synthetase directly involved in aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus parasiticus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 1996, 62(1): 191–195.
- [8] Gao XQ, Brodhagen M, Isakeit T, Brown SH, Göbel C, Betran J, Feussner I, Keller NP, Kolomiets MV. Inactivation of the lipoxygenase *ZmLOX3* increases susceptibility of maize to *Aspergillus* spp.. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 2009, 22(2): 222–231.
- [9] Brown SH, Scott JB, Bhaheetharan J, Sharpee WC, Milde L, Wilson RA, Keller NP. Oxygenase coordination is required for morphological transition and the host-fungus interaction of *Aspergillus flavus*. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 2009, 22(7): 882–894.
- [10] Scarpari M, Punelli M, Scala V, Zaccaria M, Nobili C, Ludovici M, Camera E, Fabbri AA, Reverberi M, Fanelli C. Lipids in *Aspergillus flavus*-maize interaction. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5: 74.
- [11] Yan SJ, Liang YT, Zhang JD, Chen Z, Liu CM. Autoxidated linolenic acid inhibits aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus flavus* via oxylipin species. *Fungal Genetics and Biology*, 2015, 81: 229–237.
- [12] Calvo AM, Hinze LL, Gardner HW, Keller NP. Sporogenic effect of polyunsaturated fatty acids on development of *Aspergillus* spp.. *Applied and Environmental Microbiology*, 1999, 65(8): 3668–3673.
- [13] Tsitsigiannis DI, Kowieski TM, Zarnowski R, Keller NP. Three putative oxylipin biosynthetic genes integrate sexual and asexual development in *Aspergillus nidulans*. *Microbiology*, 2005, 151(Pt 6): 1809–1821.
- [14] Molyneux RJ, Mahoney N, Kim JH, Campbell BC. Mycotoxins in edible tree nuts. *International Journal of Food Microbiology*, 2007, 119(1/2): 72–78.
- [15] Mellon JE, Cotty PJ, Dowd MK. Influence of lipids with and without other cottonseed reserve materials on aflatoxin B<sub>1</sub> production by *Aspergillus flavus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48(8): 3611–3615.
- [16] Dall'Asta C, Falavigna C, Galaverna G, Battilani P. Role of maize hybrids and their chemical composition in *Fusarium* infection and fumonisin production. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012, 60(14): 3800–3808.
- [17] Xue HQ, Isleib TG, Payne GA, Wilson RF, Novitzky WP, O'Brian G. Comparison of aflatoxin production in normal and high-oleic backcross-derived peanut lines. *Plant Disease*,

- 2003, 87(11): 1360–1365.
- [18] Xue HQ, Isleib TG, Payne GA, Novitzky WF, Obrian G. Aflatoxin production in peanut lines selected to represent a range of linoleic acid concentrations. *Journal of Food Protection*, 2005, 68(1): 126–132.
- [19] Gupta SR, Prasanna HR, Viswanathan L, Venkatasubramanian TA. Carboxylic acids as carbon sources for aflatoxin production. *Experientia*, 1974, 30(11): 1244–1246.
- [20] Fanelli C, Fabbri AA, Passi S. Aflatoxin production by *Aspergillus flavus* during incubation with lipid sources in culture media. *Transactions of the British Mycological Society*, 1981, 77(2): 416–419.
- [21] Schultz DL, Luedecke LO. Effect of neutral fats and fatty acids on aflatoxin production. *Journal of Food Protection*, 1977, 40(5): 304–308.
- [22] Priyadarshini E, Tulpule PG. Effect of free fatty acids on aflatoxin production in a synthetic medium. *Food and Cosmetics Toxicology*, 1980, 18(4): 367–369.
- [23] Tiwari RP, Mittal V, Singh G, Bhalla TC, Saini SS, Vadehra DV. Effect of fatty acids on aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus*. *Folia Microbiologica*, 1986, 31(2): 120–123.
- [24] Chehab EW, Perea JV, Gopalan B, Theg S, Dehesh K. Oxylipin pathway in rice and *Arabidopsis*. *Journal of Integrative Plant Biology*, 2007, 49(1): 43–51.
- [25] Mosblech A, Feussner I, Heilmann I. Oxylipins: structurally diverse metabolites from fatty acid oxidation. *Plant Physiology and Biochemistry*, 2009, 47(6): 511–517.
- [26] Zhu W, Chen XP, Liang XQ. Lipid derivatives and oxylipins signals regulate the development and mycotoxins production in *A. flavus*. *Guangdong Agricultural Sciences*, 2011, 38(14): 97–100. (in Chinese)  
朱伟, 陈小平, 梁炫强. 衍生脂质和氧脂信号调控黄曲霉菌发育与产毒的研究进展. *广东农业科学*, 2011, 38(14): 97–100.
- [27] Amaike S, Keller NP. *Aspergillus flavus*. *Annual Review of Phytopathology*, 2011, 49: 107–133.
- [28] Pohl CH, Kock JL. Oxidized fatty acids as inter-kingdom signaling molecules. *Molecules*, 2014, 19(1): 1273–1285.
- [29] Passi S, Nazzaro-Porro M, Fanelli C, Fabbri AA, Fasella P. Role of lipoperoxidation in aflatoxin production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 1984, 19(3): 186–190.
- [30] Burow GB, Nesbitt TC, Dunlap J, Keller NP. Seed lipoxygenase products modulate *Aspergillus* mycotoxin biosynthesis. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 1997, 10(3): 380–387.
- [31] Goodrich-Tanrikulu M, Mahoney NE, Rodriguez SB. The plant growth regulator methyl jasmonate inhibits aflatoxin production by *Aspergillus flavus*. *Microbiology*, 1995, 141(Pt 11): 2831–2837.
- [32] Zeringue Jr HJ. Effects of methyl jasmonate on phytoalexin production and aflatoxin control in the developing cotton boll. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2002, 30(6): 497–503.
- [33] Vergopoulou S, Galanopoulou D, Markaki P. Methyl jasmonate stimulates aflatoxin B<sub>1</sub> biosynthesis by *Aspergillus parasiticus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, 49(7): 3494–3498.
- [34] Meimaroglou DM, Galanopoulou D, Markaki P. Study of the effect of methyl jasmonate concentration on aflatoxin B<sub>1</sub> biosynthesis by *Aspergillus parasiticus* in yeast extract sucrose medium. *International Journal of Microbiology*, 2009, 2009: 842626.
- [35] Doehlert DC, Wicklow DT, Gardner HW. Evidence implicating the lipoxygenase pathway in providing resistance to soybeans against *Aspergillus flavus*. *Phytopathology*, 1993, 83(12): 1473–1477.
- [36] Boué SM, Shih BY, Carter-Wientjes CH, Cleveland TE. Effect of soybean lipoxygenase on volatile generation and inhibition of *Aspergillus flavus* mycelial growth. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53(12): 4778–4783.
- [37] Wright MS, Greene-McDowelle DM, Zeringue Jr HJ, Bhatnagar D, Cleveland TE. Effects of volatile aldehydes from *Aspergillus*-resistant varieties of corn on *Aspergillus parasiticus* growth and aflatoxin biosynthesis. *Toxicon*, 2000, 38(9): 1215–1223.
- [38] Mita G, Fasano P, De Domenico S, Perrone G, Epifani F, Iannaccone R, Casey R, Santino A. 9-lipoxygenase metabolism is involved in the almond/*Aspergillus carbonarius* interaction. *Journal of Experimental Botany*, 2007, 58(7): 1803–1811.
- [39] Cleveland TE, Carter-Wientjes CH, De Lucca AJ, Boué SM. Effect of soybean volatile compounds on *Aspergillus flavus* growth and aflatoxin production. *Journal of Food Science*, 2009, 74(2): H83–H87.
- [40] De Lucca AJ, Carter-Wientjes CH, Boué S, Bhatnagar D. Volatile *trans*-2-hexenal, a soybean aldehyde, inhibits *Aspergillus flavus* growth and aflatoxin production in corn. *Journal of Food Science*, 2011, 76(6): M381–M386.
- [41] Hua SST, Beck JJ, Sarreal SBL, Gee W. The major volatile

- compound 2-phenylethanol from the biocontrol yeast, *Pichia anomala*, inhibits growth and expression of aflatoxin biosynthetic genes of *Aspergillus flavus*. *Mycotoxin Research*, 2014, 30(2): 71–78.
- [42] Reverberi M, Punelli M, Smith CA, Zjalic S, Scarpari M, Scala V, Cardinali G, Aspate N, Pinzari F, Payne GA, Fabbri AA, Fanelli C. How peroxisomes affect aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus flavus*. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48097.
- [43] Scarpari M, Punelli M, Scala V, Zaccaria M, Nobili C, Ludovici M, Camera E, Fabbri AA, Reverberi M, Fanelli C. Lipids in *Aspergillus flavus*-maize interaction. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5: 74.
- [44] Champe SP, El-Zayat AA. Isolation of a sexual sporulation hormone from *Aspergillus nidulans*. *Journal of Bacteriology*, 1989, 171(7): 3982–3988.
- [45] Christensen SA, Kolomiets MV. The lipid language of plant–fungal interactions. *Fungal Genetics and Biology*, 2011, 48(1): 4–14.
- [46] Tsitsigiannis DI, Zarnowski R, Keller NP. The lipid body protein, PpoA, coordinates sexual and asexual sporulation in *Aspergillus nidulans*. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(12): 11344–11353.
- [47] Brodhagen M, Tsitsigiannis DI, Hornung E, Goebel C, Feussner I, Keller NP. Reciprocal oxylipin-mediated cross-talk in the *Aspergillus*-seed pathosystem. *Molecular Microbiology*, 2008, 67(2): 378–391.
- [48] Dagenais TRT, Chung D, Giles SS, Hull CM, Andes D, Keller NP. Defects in conidiophore development and conidium-macrophage interactions in a dioxygenase mutant of *Aspergillus fumigatus*. *Infection and Immunity*, 2008, 76(7): 3214–3220.
- [49] Reverberi C, Cherubini P, Frackowiak RSJ, Caltagirone C, Paulesu E, Macaluso E. Conditional and syllogistic deductive tasks dissociate functionally during premise integration. *Human Brain Mapping*, 2010, 31(9): 1430–1445.
- [50] Li LD, Wright S J, Krystofova S, Park G, Borkovich KA. Heterotrimeric G protein signaling in filamentous fungi. *Annual Review of Microbiology*, 2007, 61(1): 423–452.
- [51] Affeldt KJ, Carrig J, Amare M, Keller NP. Global survey of canonical *Aspergillus flavus* G protein-coupled receptors. *mBio*, 2014, 5(5): e01501–14.
- [52] Singh A, Razooky B, Cox CD, Simpson ML, Weinberger LS. Transcriptional bursting from the HIV-1 promoter is a significant source of stochastic noise in HIV-1 gene expression. *Biophysical Journal*, 2010, 98(8): L32–L34.
- [53] Affeldt KJ, Brodhagen M, Keller NP. *Aspergillus* oxylipin signaling and quorum sensing pathways depend on G protein-coupled receptors. *Toxins*, 2012, 4(9): 695–717.
- [54] de Souza WR, Morais ER, Krohn NG, Savoldi M, Goldman MHS, Rodrigues F, Caldana C, Semelka C, Tikunov AP, Macdonald JM, Goldman GH. Identification of metabolic pathways influenced by the G-Protein coupled receptors GprB and GprD in *Aspergillus nidulans*. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62088.
- [55] Shimizu K, Keller NP. Genetic involvement of a cAMP-dependent protein kinase in a G protein signaling pathway regulating morphological and chemical transitions in *Aspergillus nidulans*. *Genetics*, 2001, 157(2): 591–600.
- [56] Obinata H, Hattori T, Nakane S, Tatei K, Izumi T. Identification of 9-hydroxyoctadecadienoic acid and other oxidized free fatty acids as ligands of the G protein-coupled receptor G2A. *Journal Biological Chemistry*, 2005, 280(49): 40676–40683.



# Effects of fatty acids and oxylipins on fungal growth, sporulation and aflatoxin production in *Aspergillus*

Shijuan Yan<sup>1</sup>, Wenjie Huang<sup>1</sup>, Chun-Ming Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Agro-biological Gene Research Center, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangzhou 510640, Guangdong Province, China

<sup>2</sup> Institute of Crop Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China

**Abstract:** Seeds with high oil contents are more susceptible to aflatoxin contamination after infected by *Aspergillus* species. However, *in vitro* studies showed that different types of fatty acids have striking difference on fungal growth, sporulation and aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus*. Recent studies revealed that, although all fatty acids examined promote aflatoxin production, oxidized polyunsaturated fatty acids inhibit aflatoxin biosynthesis. The inhibiting effect is derived from oxylipins produced during autoxidation. In this article, we provide an overview for recent progress in fatty acids and oxylipins on fungal growth, sporulation and aflatoxin production in *Aspergillus* species.

**Keywords:** fatty acids, oxylipins, *Aspergillus*, aflatoxin, fungal growth, sporulation

(本文责编: 李磊)

---

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31500045), and by the Ph.D. Start-up Fund of the Natural Science Foundation of Guangdong Province (2014A030310489)

\*Corresponding author. Tel: +86-10-82108563; E-mail: liuchunming@caas.cn

Received: 15 June 2016; Revised: 3 August 2016; Published online: 13 October 2016