

## 综述

## 禾谷镰刀菌脱氧雪腐镰刀菌烯醇生物合成及其分子调控研究进展

孙姝婷,郭明珠,刘娜,武爱波,余佃贞

(中国科学院上海营养与健康研究所,中国科学院大学,上海 200031)

**摘要:** 禾谷镰刀菌是感染小麦、玉米等主要粮食作物的一种重要的病原真菌,在引发严重小麦赤霉病害的同时,可分泌产生脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON),污染食品后不易被清除,严重威胁人和动物的健康。禾谷镰刀菌产 DON 的生物合成路径及分子调控机制一直是国内外的研究热点、焦点和难点,也是防控 DON 的基础。本文综述了禾谷镰刀菌 DON 生物合成过程中涉及产毒基因簇 *TRI* 的各个基因、编码蛋白及其生物学功能,以及目前对禾谷镰刀菌中对呕吐毒素生物合成调控机制的研究进展。这些基础信息将直接为安全控制主要粮食及其制品中真菌毒素污染提供有价值的参考资料。

**关键词:** 真菌毒素; 禾谷镰刀菌; 脱氧雪腐镰刀菌烯醇; 毒素生物合成调控; 食品安全

**中图分类号:** R155 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2023)05-0783-06

**DOI:** 10.13590/j.cjfh.2023.05.025

**Research progress on biosynthesis and molecular regulation of deoxynivalenol in  
*Fusarium graminearum***

SUN Shuting, GUO Mingzhu, LIU Na, WU Aibo, YU Dianzhen

(Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** *Fusarium graminearum* (*F. graminearum*) is the main pathogenic fungus that infects wheat, corn, and other important food crops. Meanwhile, deoxynivalenol secreted by *F. graminearum* is hard to be removed from contaminated food, it seriously threatens human and livestock health. The biosynthesis pathway and molecular regulation mechanisms of DON production in *F. graminearum* have long been global research priorities. This knowledge is also important for the safety control of DON mycotoxin. The genes, encoding protein and biological functions of the *TRI*-cluster genes cluster involved in the biosynthesis of DON in *F. graminearum* are summarized. The latest research progress on the regulatory mechanism of DON biosynthesis in *F. graminearum* is outlined. This information will be a valuable reference data for studies addressing the prevention and management of mycotoxin pollution on relevant food crops.

**Key words:** Mycotoxins; *Fusarium graminearum*; deoxynivalenol; toxin biosynthesis; food safety

禾谷镰刀菌(*Fusarium graminearum*)属于囊菌门,可侵染多种粮食作物,尤其是小麦和玉米。由禾谷镰刀菌引起的赤霉病(*Fusarium head blight*, FHB)是全球小麦的主要病害,同时也是影响小麦及其制品安全的主要因素<sup>[1]</sup>。小麦赤霉病除造成谷物产量严重降低外,还会产生大量脱氧雪腐镰刀菌烯醇

(Deoxynivalenol, DON)和玉米赤霉烯酮(Zearalenone, ZEN)等镰刀菌毒素,这些毒素会造成谷物品质下降<sup>[2-3]</sup>。DON 具有细胞毒性和免疫毒性,引起人和动物食欲下降、呕吐和厌食等,严重危害人类和动物健康<sup>[4]</sup>。

DON 广泛存在于小麦、玉米等谷物及其制品中,污染率高。近年来,国内不同地区小麦及小麦制品中真菌毒素水平的检测结果显示 DON 的检出率高<sup>[5]</sup>。国外谷物及其制品也不同程度地受到 DON 的污染<sup>[6]</sup>。采集国内部分地区成人或孕妇尿液样本进行毒素检测,发现 DON 的检出率较高,说明我国居民膳食暴露 DON 的风险较高<sup>[7]</sup>。鉴于 FHB 和单端孢霉烯类毒素对经济和粮食安全的重要影响,禾谷镰刀菌被列为十大真菌植物病原体之

收稿日期:2022-02-14

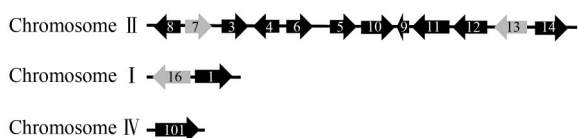
基金项目:上海市科技兴农技术创新项目(2019-02-08-00-02-F01145);国家杰出青年科学基金(32025030);国家自然科学基金青年科学基金(32001809)

作者简介:孙姝婷 女 在读研究生 研究方向为真菌毒素生物合成调控机制与食品安全 E-mail: sunshuting2019@sibs.ac.cn

通信作者:余佃贞 男 助理研究员 研究方向为食品中真菌毒素的生物合成和调控研究 E-mail: dzyu@sibs.ac.cn

—<sup>[8]</sup>。为此,对禾谷镰刀菌 DON 生物合成调控机制与防控技术进行深入研究,对保证我国食品安全具有重要意义。

DON 属于 B 型单端孢霉烯族毒素,是一类倍半萜烯次级代谢产物。禾谷镰刀菌中参与 DON 生物合成过程的酶主要由 15 个 *TRI* 基因编码,*TRI* 核心基因簇、*TRI101* 和 *TRI1/TRI6* 位于不同的染色体上<sup>[9]</sup>(图 1)。本文主要对禾谷镰刀菌 DON 合成场所、运输过程、调控 DON 生物合成的信号通路等进行阐述,以期对 DON 生物合成调控机制提供理论依据,为寻找控制和降解 DON 的潜在靶基因提供新的思路,并为小麦 DON 毒素污染控制和保障食品安全提供参考。



注:灰色箭头表示该基因不编码功能蛋白

图 1 DON 合成相关 *TRI* 基因簇在染色体上的分布

Figure 1 Distribution of DON biosynthetic gene clusters on chromosomes

表 1 禾谷镰刀菌中 *TRI* 基因簇成员

Table 1 *TRI* genes of *Fusarium graminearum*

基因	编码蛋白	在 DON 生物合成中的作用
<i>TRI5</i>	Trichodiene 合成酶	将 FPP 转化为 Trichodiene <sup>[17]</sup>
<i>TRI4</i>	细胞色素 P450 单加氧酶	连续催化四步氧化反应,将 Trichodiene 转化为 Isotrichodiol <sup>[18]</sup>
<i>TRI101</i>	C-3 乙酰基转移酶	将 C-3 上的羟基转化为乙酰基 <sup>[14]</sup>
<i>TRI11</i>	C-15 羟化酶	15-C 上加羟基 <sup>[15]</sup>
<i>TRI3</i>	15-O-乙酰基转移酶	15-C 羟基转化为乙酰基 <sup>[19]</sup>
<i>TRI1</i>	细胞色素 P450 单加氧酶	7-C、8-C 羟化 <sup>[20]</sup>
<i>TRI8</i>	去乙酰化酶	催化 3,15-diADON 上的 3-C 去乙酰化过程 <sup>[21]</sup>
<i>TRI12</i>	MFS 类转运蛋白	将真菌毒素泵出真菌细胞,参与禾谷镰刀菌的自我防御 <sup>[22]</sup>
<i>TRI6</i>	通用转录因子	参与正向调节 <i>TRI</i> 家族基因的转录及其他生物过程的转录过程 <sup>[23]</sup>
<i>TRI10</i>	转录因子	参与正向调节 <i>TRI</i> 家族基因 <sup>[23]</sup>
<i>TRI9</i>	未知蛋白	未知功能 <sup>[24]</sup>
<i>TRI14</i>	未知蛋白	未知功能

*TRI1* 和 *TRI16* 位于 1 号染色体上。这个位点在基因组中具有高度序列多样性,而核心 *TRI* 基因簇位于基因组上的低多样序列区<sup>[25]</sup>。禾谷镰刀菌合成 DON 的过程中,*TRI1* 编码的细胞色素 P450 单加氧酶催化 CAL 上的 C7 和 C8 位羟化形成 7,8-双羟基 CAL<sup>[20]</sup>。3-ADON 和 15-ADON 是镰刀菌产生的单端孢霉烯化合物中两种重要的化学型 DON 衍生物。在产 3-ADON 化学型菌株中,*TRI8* 编码的酯酶 Tri8 催化 3,15-ADON 上 C-15 去乙酰基形成 3-ADON;而产 15-ADON 菌株中,Tri8 催化 3,15-ADON 上 C-3 去乙酰基生成 15-ADON。ALEXANDER 等<sup>[21]</sup>发现产 3-ADON 和 15-ADON 的菌株 *TRI8* 编码区的差异序列导致了 Tri8 酶活性不同,从而决定了镰

## 1 DON 生物合成的基本途径及相关 *TRI* 基因

DON 的前体法尼基焦磷酸(Farnesyl diphosphate, FPP)是由乙酰辅酶 A(Acetyl-CoA)经一系列酶促反应合成的一种初级代谢产物中间体。单端孢霉烯生物合成途径的第一步是由 *TRI5* 编码的 Trichodiene 合成酶将 FPP 环化形成 Trichodiene (TDN)<sup>[10]</sup>。TDN 随后由 *TRI4* 编码的多功能细胞色素 P450 单加氧酶催化,形成 Isotrichotriol<sup>[11]</sup>。*TRI4* 基因的表达产物能够催化这一系列氧化过程,*TRI4* 敲除后催化氧化反应终止<sup>[12]</sup>。异单端孢三醇自发环化,形成 Isotrichodermol<sup>[13]</sup>。Tri11、Tri3、Tri101 3 种酶依次进行催化最终形成重要的中间产物 Calonectrin(CAL)。*TRI101* 位于 4 号染色体上,编码一个乙酰基转移酶,能够催化 C3-OH 乙酰化形成 Isotrichodermin<sup>[14]</sup>。*TRI11* 编码细胞色素 P450 单加氧酶,催化 C-15 位上的羟化形成 15-去乙酰 CAL<sup>[15]</sup>。*TRI3* 编码一个 15-O-乙酰基转移酶,催化 15-decalonectrin 形成 CAL。C-15 位上乙酰化在 DON 的合成过程中是必需的步骤。从 FPP 到 CAL 的转化途径在产 A-型和 B-型单端孢霉烯的镰刀菌属中是普遍存在的<sup>[16]</sup>。*TRI* 基因簇成员具体见表 1。

刀菌 3-ADON 和 15-ADON 化学型(图 2)。

## 2 DON 合成亚细胞定位和转运外排机制

禾谷镰刀菌中 DON 的生物合成亚细胞定位和转运机制也是研究的热点。MENKE 等<sup>[26]</sup>首次对参与 DON 生物合成途径中的两种细胞色素 P-450 加氧酶(Tri4 和 Tri1)分别进行了荧光标记,发现荧光信号共定位于一类直径约 3~4 μm 囊泡状细胞器上,现在称这一结构为毒素小体(Toxisome),被认为是单端孢霉烯族化合物合成的场所。在酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中,*Hmr1* 定位在核周和内质网外周。因此,推测并验证了 Toxisome 来源于细胞内质网重塑形成的有序光面内质网(Organized

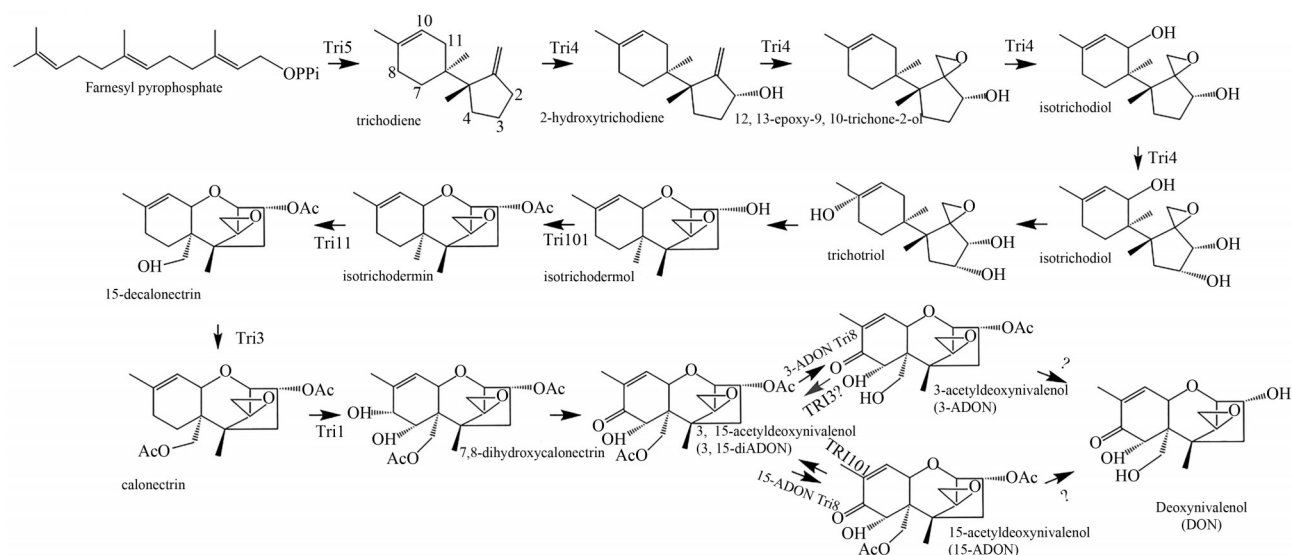


图2 禾谷镰刀菌脱氧雪腐镰刀菌烯醇生物合成途径

Figure 2 Proposed DON biosynthesis in *Fusarium graminearum*

smooth ER, OSER) 结构<sup>[27]</sup>。但 Toxisome 的形成过程以及推动内质网各个组分进行整合重构的动力来源尚不完全清楚。

最近研究发现禾谷镰刀菌 I 型肌球蛋白 FgMyo1 与 Tri1 以及肌动蛋白互作,参与产毒小体的形成<sup>[28]</sup>。此外, FgMyo1、肌动蛋白相关蛋白 FgPrk1 和 FgEnd3 功能缺失也都会影响产毒小体形成。真核细胞中,肌球蛋白结合到肌动蛋白丝上水解 ATP,将化学能转化为机械能。CHEN 等<sup>[29]</sup>推测 FgMyo1-Actin 细胞骨架系统提供了产毒小体形成的机械力来源。以 FgMyo1 或 Tri1 为诱饵,利用亲和捕获-质谱测定法分析发现了肌动蛋白加帽蛋白 (Capping protein, CAPs): FgCapA 和 FgCapB,这两个 CAPs 形成异源二聚体,并与 FgMyo1 和 Tri1 相互作用,参与产毒小体合成<sup>[30]</sup>。

生物合成基因簇 (Biosynthetic gene clusters, BGC) 在次级代谢产物代谢过程中扮演重要角色。编码转运蛋白的基因 (主要属于 ABC 超家族和主要辅助因子超家族 MFS) 是一类转运蛋白,具有保护真菌免受这些次级代谢物的毒性作用<sup>[22]</sup>。TRI12 基因编码一个包含 14 次跨膜结构域的蛋白,属于主要易化子超家族 (Major facilitator superfamily, MFS)<sup>[27]</sup>。在禾谷镰刀菌中将 TRI12 基因敲除后, TRI12 缺失突变体菌丝的生长受到抑制,且单端孢霉烯的合成显著下降。有研究发现 Tri12 和产毒小体相互作用,共同参与 DON 的转运。综上, Tri12 属于 MFS 成员,能够在真菌生长过程中及时将有毒性的化合物泵出细胞外,从而保护自身不受单端孢霉烯毒素损伤<sup>[22]</sup>。

### 3 禾谷镰刀菌 DON 生物合成分子调控机制

真菌次级代谢产物生物合成是一个复杂的调控过程,不仅受合成途径中特异的调控因子调控,也受外部环境因素相关的全局调控因子的调控,实现对宿主和环境变化进行应答。其中在 DON 合成途径中发挥重要作用的有特异调控因子 Tri6、Tri10,以及其他调控因子。

#### 3.1 DON 毒素合成特异性调控因子

禾谷镰刀菌 TRI 基因簇中包含 2 个转录调控元件 (TRI6 和 TRI10) 参与 TRI 基因的转录。TRI6 编码一个 Cys<sub>2</sub>-His<sub>2</sub> 型转录因子,能结合 TRI 基因启动子序列 5'-TNAGGCCT-3' 上正向调控 TRI 基因的表达<sup>[29]</sup>。分别敲除 TRI6 和 TRI10 后导致 DON 产量降低,参与 DON 生物合成多个 TRI 基因的表达量显著降低<sup>[31]</sup>。Tri6 参与 DON 生物合成途径的调控,被定义为通路特定的转录因子<sup>[32]</sup>。TRI10 编码一个未知结构域蛋白, TRI10 敲除后,各个 TRI 基因的表达明显下调。禾谷镰刀菌 PH-1 的 TRI10 敲除突变株中 TRI6 的表达没有显著降低, DON 产量明显减少<sup>[31]</sup>。

#### 3.2 DON 毒素合成的全局调控因子

转录因子 FgSR 形成的同源二聚体能够对禾谷镰刀菌中甾醇生物合成进行调节。在甾醇生物合成抑制剂作用下, HOG 途径 FgSsk2-FgPbs2-FgHog1 被激活。随后, FgSR 被活化的 FgHog1 和其他激酶高度磷酸化后招募染色质重塑复合物 SWI/SNF 使染色质构象改变,进而诱导下游甾醇生物合成基因的高表达,并影响 DON 生物合成。敲除 FgSR 会导致禾谷镰刀菌的侵染力明显降低,同时 DON 的产量也会显著下降<sup>[33]</sup> (图 3)。



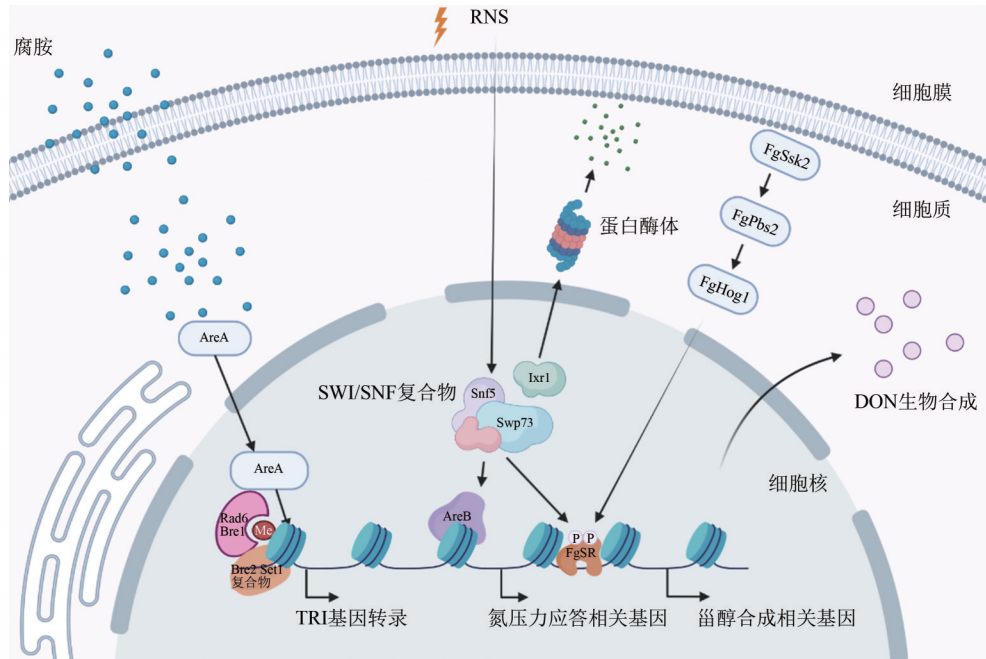


图3 几种影响禾谷镰刀菌DON生物合成的转录因子

Figure 3 Transcription factors that effects DON biosynthetic process

氮源作为一类真菌生长所必需的营养物质,真菌获取有限的氮源来竞争环境生态位。氮代谢的调控元件主要是一类 GATA 家族转录调控因子 (AreA 和 AreB),能特异性识别并结合到靶基因启动子区域的 5'-HGATAR-3'上调控靶基因的表达。AreA 是镰刀菌属真菌合成次级代谢产物中的一类关键调控因子<sup>[29]</sup>。当培养基存在铵态氮和谷氨酰胺等氮源时,AREA 转录被抑制,DON 合成受到影响;而加入多胺类和精氨酸等氮源时,AREA 会被诱导表达,AreA 在细胞核中积累并刺激 TRI 基因的表达,进而调控 DON 生物合成<sup>[34]</sup>。免疫共沉淀(Co-immunoprecipitation, Co-IP)分析发现 TRI6 和 TRI10 以及其他 TRI 基因的启动子区域,存在 AreA 的特异性结合位点,推测转录因子 AreA 是通过直接调控 TRI 相关基因表达来影响 DON 生物合成<sup>[35]</sup>。目前研究者从表观遗传的角度揭示了 AreA 如何直接对 TRI 基因的表达进行调控。在禾谷镰刀菌侵染小麦过程中产生大量腐胺,激活 AreA 进入细胞核。随后,AreA 结合到 DON 合成基因的启动子上引发核小体重排,使核小体的闭合结构打开。无核小体占据的 DNA 区域暴露出来,促进了镰刀菌中 H2Bub1 E3 连接酶的同源蛋白 Bre1 通过一个特异的亮氨酸拉链结构域结合到 TRI 基因的启动子上,形成 H2Bub1。此外,泛素结合酶(E2)FgRad6 和 FgBre1 共同招募 FgBre2,并与 COMPASS 复合物中生成甲基转移酶 FgSet1,促进组蛋白 H3K4me2/3 生成,H2Bub1 和 H3K4 me2/3 的富集是禾谷镰刀菌中 TRI 转录表达所必需的,共同参与调控了 DON 生物合成<sup>[36]</sup>。

另一个参与氮代谢调控的调控因子 AreB 在禾谷镰刀菌生长和侵染过程中具有重要作用。一氧化氮(Nitric oxide, NO)作为一种细胞间信号分子,在植物与病原相互作用中扮演重要角色<sup>[37]</sup>。NO 产生的氮自由基(Reactive nitrogen species, RNS)在宿主受到侵染过程中被释放,形成硝化应激(Nitrosative stress, NS)<sup>[38]</sup>。禾谷镰刀菌侵染宿主可以激起 NO 的大量释放,产生 RNS。AreB 能靶向结合核小体上的基因序列,并招募 SWI/SNF 复合物,促进 NS 相关基因表达。转录抑制因子 Ixr1 能够竞争性结合 SWI/SNF 复合物与 AreB 结合位点,抑制下游基因表达。NS 能引起蛋白酶体 26S 降解转录抑制因子 Ixr1,这一过程促进了 AreB 招募 SWI/SNF,激活 NS 应答基因的高效表达。AreB 敲除后,DON 的产量也出现明显下降<sup>[39]</sup>。在镰刀菌属氮代谢调控研究中发现,AreB 通过与 AreA 竞争性结合靶基因启动子区来负调控氮代谢相关基因表达,从而激活一些受氮抑制和诱导的次级代谢物合成。当氮缺乏时,AreA 突变体中 AreB 转录水平降低了 6 倍,而 AreB 缺失不影响 AreA 的转录<sup>[40]</sup>。

#### 4 总结及展望

禾谷镰刀菌产生的 DON 毒素是全世界谷物中检出率最高的真菌毒素。从不同地区分离的禾谷镰刀菌产生的毒素类型上存在很大差异,这可能与 TRI 基因簇相关基因序列多态性以及基因突变有关,如产 15A-DON 和 3A-DON 化学型的菌株中 TRI8 基因呈现多态性导致编码的酯酶活性发生改变。而

造成不同菌株间产毒差异的最根本原因可能是镰刀菌在长期进化过程中形成的一种与外界环境适应性反应。

DON 生物合成途径中 *TRI* 家族基因主要通过外源添加前体物和基因敲除的方法进行鉴定,目前对于 DON 生物合成途径以及 DON 合成过程中 *TRI* 基因表达调控研究还有待进一步深入挖掘。DON 毒素生物合成途径是一系列 *TRI* 基因编码酶催化的氧化、乙酰化、羟基化和酯化反应,这一系列过程不仅需要转录调控因子调控,还受到包括一些重要的信号通路(如 VeA、HOG、TOR、MAPK、cAMP-PKA 和 Pac)和表观遗传控制,以及上述氮代谢调控元件 AreA/AreB 影响。目前已有证据表明 AreA 直接参与调控 *TRI* 相关基因表达和调控 DON 生物合成。敲除 *AreB* 基因后 DON 毒素合成下降,但如何参与 DON 生物合成的相关机制尚不清楚。最近有研究发现,长链非编码 RNAs (Long noncoding RNAs, lncRNAs)和双链 RNA(dsRNA)参与调控 DON 生物合成。DON 生物合成途径调控机制还有待更深入研究。

禾谷镰刀菌中 DON 的合成在内质网所形成的产毒小体中几种跨膜脂质转运子翻转酶,与产毒小体的组装相关。DON 产毒小体的形成过程、组装动力来源以及产毒小体或囊泡中是否含有 DON 及其中间产物还需要深入研究。阐明 DON 在禾谷镰刀菌中完整的生物合成分子调控机制,挖掘出 DON 等次级代谢物合成代谢网络中的上游基因和关键基因,挖掘毒素控制的潜在靶标,从而进一步控制食品中受真菌毒素污染的风险,对推动小麦等粮食作物中真菌毒素的防控与去除具有重要意义,保证人类饮食健康安全。

## 参考文献

- [ 1 ] SAVARY S, WILLOQUET L, PETHYBRIDGE S J, et al. The global burden of pathogens and pests on major food crops [J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2019, 3(3): 430-439.
- [ 2 ] SCHAARSCHMIDT S, FAUHL-HASSEK C. The fate of mycotoxins during secondary food processing of maize for human consumption [J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2021, 20(1): 91-148.
- [ 3 ] NOVAK B, LOPES HASUDA A, GHANBARI M, et al. Effects of *Fusarium* metabolites beauvericin and enniatins alone or in mixture with deoxynivalenol on weaning piglets [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2021, 158: 112719.
- [ 4 ] AUDENAERT K, VANHEULE A, HÖFTE M, et al. Deoxynivalenol: A major player in the multifaceted response of *Fusarium* to its environment [J]. *Toxins*, 2013, 6(1): 1-19.
- [ 5 ] 史建荣, 刘馨, 仇剑波, 等. 小麦中镰刀菌毒素脱氧雪腐镰刀菌烯醇污染现状与防控研究进展 [J]. *中国农业科学*, 2014, 47(18): 3641-3654.
- [ 6 ] SHI J R, LIU X, QIU J B, et al. Deoxynivalenol contamination in wheat and its management [J]. *Scientia Agricultura Sinica*, 2014, 47(18): 3641-3654.
- [ 7 ] TIMA H, BRÜCKNER A, MOHÁCSI-FARKAS C, et al. *Fusarium* mycotoxins in cereals harvested from Hungarian fields [J]. *Food Additives & Contaminants Part B, Surveillance*, 2016, 9(2): 127-131.
- [ 8 ] HUANG Q W, JIANG K Q, TANG Z M, et al. Exposure assessment of multiple mycotoxins and cumulative health risk assessment: A biomonitoring-based study in the Yangtze River Delta, China [J]. *Toxins*, 2021, 13(2): 103.
- [ 9 ] DEAN R, KAN J A L V, PRETORIUS Z A, et al. The Top 10 fungal pathogens in molecular plant pathology [J]. *Molecular Plant Pathology*, 2012, 13(7): 804.
- [ 10 ] LEE J, JURGENSON J E, LESLIE J F, et al. Alignment of genetic and physical maps of *Gibberella Zeae* [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74(8): 2349-2359.
- [ 11 ] HOHN T M, BEREMAND P D. Isolation and nucleotide sequence of a sesquiterpene cyclase gene from the trichothecene-producing fungus *Fusarium sporotrichioides* [J]. *Gene*, 1989, 79(1): 131-138.
- [ 12 ] ZAMIR L O, NIKOLAKAKIS A, HUANG L, et al. Biosynthesis of 3-acetyldeoxynivalenol and sambucinol. Identification of the two oxygenation steps after trichodiene [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(18): 12269-12277.
- [ 13 ] MCCORMICK S P, ALEXANDER N J, PROCTOR R H. *Fusarium Tri4* encodes a multifunctional oxygenase required for trichothecene biosynthesis [J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 2006, 52(7): 636-642.
- [ 14 ] ALEXANDER N J, PROCTOR R H, MCCORMICK S P. Genes, gene clusters, and biosynthesis of trichothecenes and fumonisins in *Fusarium* [J]. *Toxin Reviews*, 2009, 28(2-3): 198-215.
- [ 15 ] MCCORMICK S P, ALEXANDER N J, TRAPP S E, et al. Disruption of TRI101, the gene encoding trichothecene 3-O-acetyltransferase, from *Fusarium sporotrichioides* [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1999, 65(12): 5252-5256.
- [ 16 ] ALEXANDER N J, HOHN T M, MCCORMICK S P. The *TRI11* gene of *Fusarium sporotrichioides* encodes a cytochrome P-450 monooxygenase required for C-15 hydroxylation in trichothecene biosynthesis [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1998, 64(1): 221-225.
- [ 17 ] GARVEY G S, MCCORMICK S P, ALEXANDER N J, et al. Structural and functional characterization of TRI3 trichothecene 15-O-acetyltransferase from *Fusarium sporotrichioides* [J]. *Protein Science*, 2009, 18(4): 747-761.
- [ 18 ] HOHN T M, BEREMAND P D. Isolation and nucleotide sequence of a sesquiterpene cyclase gene from the trichothecene-producing fungus *Fusarium sporotrichioides* [J]. *Gene*, 1989, 79(1): 131-138.
- [ 19 ] TOKAI T, KOSHINO H, TAKAHASHI-ANDO N, et al. *Fusarium Tri4* encodes a key multifunctional cytochrome P450 monooxygenase for four consecutive oxygenation steps in trichothecene biosynthesis

- [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, 353(2): 412-417.
- [19] MCCORMICK S P, HOHN T M, DESJARDINS A E. Isolation and characterization of Tri3, a gene encoding 15-O-acetyltransferase from *Fusarium sporotrichioides* [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1996, 62(2): 353-359.
- [20] MCCORMICK S P, HARRIS L J, ALEXANDER N J, et al. Tri1 in *Fusarium graminearum* encodes a P450 oxygenase [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, 70(4): 2044-2051.
- [21] ALEXANDER N J, MCCORMICK S P, WAALWIJK C, et al. The genetic basis for 3-ADON and 15-ADON trichothecene chemotypes in *Fusarium* [J]. *Fungal Genetics and Biology*, 2011, 48(5): 485-495.
- [22] KELLER N P. Translating biosynthetic gene clusters into fungal armor and weaponry [J]. *Nature Chemical Biology*, 2015, 11(9): 671-677.
- [23] JIANG C, ZHANG C K, WU C L, et al. TRI6 and TRI10 play different roles in the regulation of deoxynivalenol (DON) production by cAMP signalling in *Fusarium graminearum* [J]. *Environmental Microbiology*, 2016, 18(11): 3689-3701.
- [24] BROWN D W, MCCORMICK S P, ALEXANDER N J, et al. A genetic and biochemical approach to study trichothecene diversity in *Fusarium sporotrichioides* and *Fusarium graminearum* [J]. *Fungal Genetics and Biology*, 2001, 32(2): 121-133.
- [25] REP M, KISTLER H C. The genomic organization of plant pathogenicity in *Fusarium* species [J]. *Current Opinion in Plant Biology*, 2010, 13(4): 420-426.
- [26] MENKE J, WEBER J, BROZ K, et al. Cellular development associated with induced mycotoxin synthesis in the filamentous fungus *Fusarium graminearum* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63077.
- [27] MENKE J, DONG Y H, KISTLER H C. *Fusarium graminearum* Tri12p influences virulence to wheat and trichothecene accumulation [J]. *Molecular Plant-Microbe Interactions: MPMI*, 2012, 25(11): 1408-1418.
- [28] TANG G F, CHEN Y, XU J R, et al. The fungal myosin I is essential for *Fusarium toxicome* formation [J]. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(1): e1006827.
- [29] CHEN Y, KISTLER H C, MA Z H. *Fusarium graminearum* trichothecene mycotoxins: Biosynthesis, regulation, and management [J]. *Annual Review of Phytopathology*, 2019, 57: 15-39.
- [30] TANG G F, CHEN A H, DAWOOD D H, et al. Capping proteins regulate fungal development, DON-toxisome formation and virulence in *Fusarium graminearum* [J]. *Molecular Plant Pathology*, 2020, 21(2): 173-187.
- [31] SEONG K Y, PASQUALI M, ZHOU X Y, et al. Global gene regulation by *Fusarium* transcription factors Tri6 and Tri10 reveals adaptations for toxin biosynthesis [J]. *Molecular Microbiology*, 2009, 72(2): 354-367.
- [32] NASMITH C G, WALKOWIAK S, WANG L, et al. Tri6 is a global transcription regulator in the phytopathogen *Fusarium graminearum* [J]. *PLoS Pathogens*, 2011, 7(9): e1002266.
- [33] LIU Z Y, JIAN Y Q, CHEN Y, et al. A phosphorylated transcription factor regulates sterol biosynthesis in *Fusarium graminearum* [J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 1228.
- [34] GARDINER D M, KAZAN K, MANNERS J M. Nutrient profiling reveals potent inducers of trichothecene biosynthesis in *Fusarium graminearum* [J]. *Fungal Genetics and Biology*, 2009, 46(8): 604-613.
- [35] HOU R, JIANG C, ZHENG Q, et al. The AreA transcription factor mediates the regulation of deoxynivalenol (DON) synthesis by ammonium and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signalling in *Fusarium graminearum* [J]. *Molecular Plant Pathology*, 2015, 16(9): 987-999.
- [36] MA T L, ZHANG L X, WANG M H, et al. Plant defense compound triggers mycotoxin synthesis by regulating H2B ub1 and H3K4 me2/3 deposition [J]. *New Phytologist*, 2021, 232(5): 2106-2123.
- [37] YUN B W, SKELLY M J, YIN M H, et al. Nitric oxide and S-nitrosoglutathione function additively during plant immunity [J]. *New Phytologist*, 2016, 211(2): 516-526.
- [38] DI PIETRO A, TALBOT N J. Fungal pathogenesis: Combatting the oxidative burst [J]. *Nature Microbiology*, 2017, 2: 17095.
- [39] JIAN Y Q, LIU Z Y, WANG H X, et al. Interplay of two transcription factors for recruitment of the chromatin remodeling complex modulates fungal nitrosative stress response [J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 2576.
- [40] TUDZYNSKI B. Nitrogen regulation of fungal secondary metabolism in fungi [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5: 656.