

• 专论与综述 •

光合细菌化学成分和生理活性研究进展

杨官娥^{1,2}, 张肇铭^{1*}, 熊琦¹

(1. 山西大学生命科学与技术学院, 山西太原 030006; 2. 山西医科大学药学院, 山西太原 030001)

摘要: 光合细菌具有独特的生理、生化特性, 在人类生活生产中具有重要作用。但人们对其生理活性的物质基础并不十分清楚。对光合细菌化学成分、生理活性研究现状及利用光合细菌菌体和代谢物所含化学成分进行活性物质生产现状进行综述。

关键词: 光合细菌; 生理活性; 免疫活性

中图分类号: R282

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)07-1089-04

Advances in studies on chemical constituents and physiological activity of photosynthetic bacteria

YANG Guan-e^{1,2}, ZHANG Zhao-ming¹, XIONG Qi¹

(1. College of Life Science and Technology, Shanxi University, Taiyuan 030006, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Key words: photosynthetic bacteria (PSB); physiological activity; immunocompetence

光合细菌(photosynthetic bacteria, PSB)是20亿年前地球上最早出现的利用太阳能进行光合作用生长繁殖的原核古老微生物,能够进行不放氧的光合作用,在自然界C、N、S、P等循环中起着重要的作用。自20世纪80年代以来,以光合细菌为主要活性菌的PSB法,被应用于多种高浓度有机废水的处理,并逐步认识到菌体的营养价值及一些特殊的生理活性,被广泛应用于生态环境及人类生活方面,如食品、保健品、药品,用于净化水质、鱼虾养殖、禽畜饲养,作为有机肥料以及清洁能源等^[1,2]。PSB的研究与开发日益受到世界各国的关注。但对其生理活性的物质基础并不十分清楚,本文对光合细菌化学成分、生理活性研究现状及利用PSB菌体和代谢物所含化学成分进行活性物质生产现状进行综述。

1 化学成分

1.1 一般化学成分: PSB菌体含有蛋白质65.45%,脂肪7.18%,粗纤维2.78%,可溶性糖20.31%,灰分4.28%,每克干菌体相当于21 kJ热量。PSB蛋白水解后,其氨基酸质量分数(%): Asp 9.7~11.1, Thr 6.6~7.1, Ser 5.2~5.5, Glu 10.7~12.8, Gly 9.1~10.1, Ala 11.0~13.1, Val 6.2~6.8, Met 0.8~2.8, Ile 3.7~4.7, Leu 8.5~8.8, Phe 3.9~4.5, Lys 4.3~5.1, His 1.8, Arg 4.5~5.5, Pro 5.2~5.5, Tyr 2.4~2.9。PSB含有丰富的B族维生素,其质量分数($\mu\text{g/g}$): 维生素B₁ 12, 维生素B₂ 30, 维生素B₆ 5, 维生素B₁₂

21(是酵母的200倍), 烟酸125, 泛酸30, 叶酸60, 生物素65。PSB还含有辅酶Q₁₀、类胡萝卜素,其辅酶Q₁₀质量分数分别为酵母、菠菜叶和玉米幼芽的13、94和82倍;红硫细菌属的某些种还含有较多的维生素K,其质量分数分别为菠菜叶及玉米幼芽的58和49倍。PSB光合色素由细菌叶绿素(Bchl)和类胡萝卜素组成,现已发现的细菌叶绿素有a、b、c、d、e 5种,每种都有固定的光吸收波长;迄今已发现PSB的类胡萝卜素有80多种,其中包括番茄红素、叶黄素等。PSB中不同的菌株所含的类胡萝卜素的类型不同,俞吉安等^[3]研究发现从浮球红假单胞菌 *Rhodobacter sphaeroides* (van Niel) Imhoff, Trupper et Pfenning 中提取的类胡萝卜素主要是 β -胡萝卜素,而从夹膜红假单胞菌 *Rhodobacter capsulatus* (Molisch) Imhoff, Trupper et Pfenning 中提取的主要是番茄红素。光合细菌的代谢产物中含有5-氨基乙酰丙酸(5-ALA),具有光动力抗癌治疗作用。

1.2 新发现的两种酶

1.2.1 可溶性氢酶^[4-8]: 光合细菌酒色着色菌 *Chromatium vinosum* (Ehrenberg) Winogradsky 含有一种膜结合态氢酶,膜结合态氢酶主要表现为催化吸氢,其催化吸氢的速率约为催化放氢速率的10倍,由相对分子质量为 6.2×10^4 和 3.2×10^4 的两个亚基组成。近来,龙敏南等发现 *C. vinosum* 还含有一种可溶性氢酶,该酶由相对分子质量为 5.2×10^4

收稿日期: 2004-11-16

基金项目: 国家科技攻关项目(2001BA540C)

作者简介: 杨官娥(1967—),女,山西怀仁人,副教授,山西医科大学药学院中药学教研室主任,于山西大学生命科学与技术学院攻读博士学位,研究方向为天然药物化学。 Tel: (0351)4192875 E-mail: yangguane@yahoo.com.cn

* 通讯作者 张肇铭 Tel: (0351)7011409

和 2.15×10^4 的两个亚基组成,大亚基 N 端氨基酸序列为 SPTTITIEPVTRXEGHAR,小亚基 N 端氨基酸序列为 STQPKITVATXLDG。其催化放氢的速率约为催化吸氢速率的 10 倍。*C. vinosum* 可溶性氢酶活性中心可能含有 3 个非蛋白组分—CN 基团和一个非蛋白组分—CO 基团,其中一个—CN 基团不同于另外两个—CN 基团,它可能结合于活性中心的 Ni 原子上。由此推测 *C. vinosum* 可溶性氢酶的活性中心的结构可能为 $\text{Ni}(\text{CN})\text{Fe}(\text{CN})_2(\text{CO})$,这种结构与氢酶所表现的催化放氢的特性是一致的。

1.2.2 一种新的丝氨酸蛋白酶^[9]:最近 Somporn 等发现光合细菌 *Rubrivivax gelatinosus* Williams Galis et De Ley KDD51 能够分泌一种碱性丝氨酸蛋白酶,这种酶是第 1 个从 PSB 中得到的丝氨酸蛋白酶。通过一种新的荧光共振能量传递(FRET)化合物文库方法研究该丝氨酸蛋白酶的底物特异性表明,该蛋白酶的 1 个酶切位点在 Met 或 Phe 处,第 2 个酶切位点在 Ile 或 Lys 处,第 3 个酶切位点在 Arg 或 Phe 处。该酶是目前发现的第 1 个酶切位点在 Met 处的丝氨酸蛋白酶。为了研究其动力学特性,Somporn 等合成了一个高敏感性底物 Boc-Arg-Ile-Met-MCA,这种酶对这种底物水解的最佳 pH 为 10.7, k_{cat} 、 K_m 分别为 23.7 s^{-1} 、 $15.4 \mu\text{mol/L}$ 。这种酶的生物学功能有待于进一步研究。

2 提高几种重要的活性物质产量的研究现状

2.1 3-羟基链烷酸酯类(PHA)^[10~15]:PHA 包括一大类聚酯,是许多细菌的细胞内碳源和能量来源,是非水溶性的细胞质内含物,相对分子质量大,热塑性好,有的弹性也很好,可生物降解,能用于包装工业、制药业、农业、食品工业等。通过生物合成 PHA 基因的克隆和构建工程菌可以产生各种各样的 PHA 均聚体和杂聚体。研究表明,通过控制 PHA 单体组分,聚合体的物理特性及在不同环境中的降解速率能被随意控制。

Richard 等研究发现光合紫非硫细菌 *Rhodospirillum rubrum* (von Esmarch) Molisch 胞内含有 PHA,紫非硫细菌在有氧、不同链状或带支链羟基羧酸和不同的正链烷酸存在及有限氮源的条件下,PHA 含量高达细胞干重的 45%。当紫非硫细菌被培养在不同浓度和不同的正链烷酸上时,胞内 PHA 产物利用了所有的酸,通常聚合体包含羟基丁酸酯(HB)和羟基戊酸酯(HV)单体,当正链烷酸有 4 个碳原子或更长的链时,共聚物包括羟基己酸酯(HC)重复单元和 HB、HV 单体。用羟基庚酸作为碳源,形成共聚物包含 HB、HV、HC 和羟基庚酸酯(HH)。这些共聚物均为生物可降解聚合物,为开发生物可降解塑料的一种潜在能源。Alberto 等曾从以 3-羟基己烷酸和 3-羟基庚烷酸为底物培养的紫非硫细菌分离出 2 种 PHA,通过高温分解或部分甲醇解后,以快速原子轰击质谱法(FAB-MS)测定,统计分析峰的相对强度表明,其中 3-HB、3-HV、3-HC、3-HH 是随机的。

Takeharu 等从光合细菌铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa* (Schroeter) Migula 中发现了 4 种特异性的烯酰 CoA 水合酶基因 phaJ¹pa-paJ⁴pa,与 PHA 生物合成有关,

并利用 phaJ¹pa 和 phaJ²pa 基因重组体大肠埃希氏菌 *Escherichia coli* (Migula) Castellani et Chalmers 以十一烷酸为单一碳源,PHA 的积累达到细胞干重的 14%~29%。

Kumar 等用原子压力显微镜法(Atomic force microscopy)对各种微生物中分离的 PHA 内含物进行了表面结构、形态学和稳定性分析,表明从食油假单胞菌 *Pseudomonas oleovorans* Lee et Chandler 分离的 PHA 内含物主要是 C₈ 单体,表现出微丝结构样的复杂表面分子结构。

2.2 5-氨基乙酰丙酸^[16~21]:光合细菌和许多微生物一样可以合成 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA),20 世纪 70 年代日本率先开展了这方面的研究,并应用生物工程方法获得了 5-ALA 高产重组菌株。

Van 等克隆 *Rhodobacter sphaeroides* hem A 基因到质粒,在 *E. coli* 表达生产 5-ALA;Chung 等通过融合基因 hemA:egfp(一种绿色强荧光蛋白)重组体 *E. coli* 生产胞外 5-ALA,培养基中氨基乙酸和丁二酸的最佳浓度分别为 15 和 30 mmol/L,3 mmol/L 的 3-乙酰丙酸加入培养基,胞外 5-ALA 脱水酶活性被抑制,5-ALA 最高可达 1.3 g/L,而且可利用 egfp 荧光进行在线监测。Lee 以葡萄糖作为 5-ALA 脱水酶抑制剂,10 mmol/L 的葡萄糖可以达到脱水酶 85% 的抑制率,最高胞外 5-ALA 产量可达 3.8 g/L。

Seiji 等利用光合细菌突变株,在有氧黑暗的条件下产生 5-ALA。突变株 CR-386 是由 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍诱变 *R. sphaeroides* CR-385 而来。在避光,50 mmol/L 葡萄糖、60 mmol/L 氨基乙酸、15 mmol/L 3-乙酰丙酸和 1.0% 酵母粉存在的条件下,突变株 CR-386 能积累 1.5 mmol/L 的 5-ALA;同样条件下,CR-386 突变株 CR-450,5-ALA 积累量为 3.8 mmol/L;在 50 mmol/L 葡萄糖、60 mmol/L 氨基乙酸、5 mmol/L 3-乙酰丙酸和 1.0% 酵母粉存在的条件下,从 CR-450 获得的突变株 CR-520 和从 CR-520 获得的突变株 CR-606,分别积累 5-ALA 的量为 8.1 mmol/L 和 11.2 mmol/L;在批量发酵中,CR-606 经过 18 h 的发酵,积累 5-ALA 20 mmol/L。

国内这方面的研究刚刚起步。刘秀艳等用紫外线对光合细菌红假单胞菌 99-28 菌株进行诱变处理,筛选出产量比野生菌株高 1 倍多的菌株 L-1。对影响菌株的生长和 5-ALA 产量的因子进行了探索,抑制剂加入时间和加入次数对 5-ALA 产量有显著影响。在最佳条件下(pH 7.5,培养对数生长期加入 5-ALA 脱水酶抑制剂乙酰丙酸 30 mmol,5-ALA 生物合成前体甘氨酸 30 mmol、琥珀酸 30 mmol,3 000 lx 光照),菌株 L-1 的 5-ALA 产量可达 22.15 mg/L。

2.3 类胡萝卜素^[22~24]:光合细菌中含有丰富的类胡萝卜素,近年来,从中提取的类胡萝卜素在食品、饲料及化妆品等领域已有应用。顾青等对红假单胞菌进行发酵条件优化,初步确定了获得类胡萝卜素较高产率的合适培养条件,以 0.3% 醋酸钠为碳源,0.3% 的硫酸铵为氮源,加入 0.15 g/L 的硫酸镁,接种量为 8%,在 pH 值 7.0 左右,1 500 lx 光照强度下,30 ℃,经 5 d 的发酵后,类胡萝卜素在 476 nm 下的吸

光度值可达1.280。

周侍等自高原湖泊阳宗海中分离得到一株高产的类胡萝卜素光合细菌。在优化的培养基中添加 $1 \times 10^{-5} \text{ Fe}^{3+}$ 及 $1.8 \times 10^{-4} \text{ Mg}^{2+}$,于30℃,光照为1000 lx,厌氧的条件下培养4 d后,类胡萝卜素的产量可达50.2 mg/g。对该色素制品进行一系列性质研究后表明,该色素溶液对光照、温度、酸碱的耐受性较好;对真核生物有良好的紫外线防护作用,在培养基中其含量为1 mg/L时,保护率超过60%。

2.4 辅酶 Q_{10} ^[25]:光合细菌菌体中辅酶 Q_{10} 的质量浓度普遍较高,尤其是红螺菌科细菌。目前国外已实现利用光合细菌工业化发酵生产辅酶 Q_{10} ,国内应用光合细菌发酵的生产技术还未成熟。

袁静等利用均匀设计方法对培养基及培养条件进行了优化,发酵条件优化后,菌体中辅酶 Q_{10} 质量浓度由15.213 mg/L提高至20.365 mg/L,产量提高约33.87%。但野生型菌株的辅酶 Q_{10} 生产能力是不能满足生产需要的,需利用现代分子生物学技术对其进行遗传改造以大幅度提高菌株内辅酶 Q_{10} 的质量浓度。

3 光合细菌生理活性

3.1 调脂作用:熊琦等通过高脂饮食建立了高脂大鼠模型,以绞股蓝总苷为阳性对照物,研究了光合细菌对高脂大鼠的调脂作用。结果表明光合细菌能显著降低大鼠血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇水平,并升高血清高密度脂蛋白胆固醇水平,此外还能降低TC在肝脏中的蓄积。证明光合细菌有较强的调脂作用,且优于绞股蓝总苷。

3.2 抗氧化作用:俞吉安等^[26]将浑球红假单胞菌菌体经过培养离心得到菌体和上清液两个组分。在两个重要离体系统牛血清蛋白-亚麻油酸- Fe^{2+} (I系统)和脑组织匀浆- Fe^{2+} (II系统)中考察这两种组分的抗脂质过氧化作用。实验表明,上清液作用较弱,在两个系统中其抑制作用为10.2%~13.4%。在I系统中菌体质量浓度为5 mg/L时,抑制率为56.9%;在II系统中菌体质量浓度仅5 $\mu\text{g/L}$ 时,抑制率就达到74.1%。进一步研究表明,添加光合细菌菌体悬液250 mg/L时,有显著抑制联苯三酚自氧化作用,说明光合细菌中有效成分对超氧阴离子有很好的猝灭作用。俞吉安等还对从类球红细菌 P_4 菌株及荚膜红细菌 N_3 菌株中所提类胡萝卜素,在以上两个重要离体系统中,进行了脂质过氧化抑制作用研究,实验表明,这些类胡萝卜素具有显著的抗脂质过氧化作用,当系统中类胡萝卜素质量浓度为0.2 mg/L时,它们对脂质过氧化抑制率接近或超过80%。进一步研究表明,类胡萝卜素能明显地抑制邻苯三酚的自氧化速率,这证明光合细菌中所含类胡萝卜素对超氧阴离子也具有很好的猝灭作用。Aruoma等考察了光合细菌发酵所制饮料在小鼠体内对肾和肝脏氧化操作有调节作用。

3.3 免疫活性:俞吉安等^[27]通过巨噬细胞吞噬试验、淋巴细胞转化试验、白细胞介素-2的诱生和检测试验对类球红细菌的免疫活性进行了评价。实验表明,类球红细菌1号株具有调节和增强巨噬细胞吞噬功能的作用,表现在免疫抑制

组小鼠ig光合细菌数周后,腹腔巨噬细菌吞噬百分率提高61%,吞噬指数提高59%($P < 0.01$)。在体外实验中,光合细菌3种不同抗原(Ag1、Ag2、Ag3)在一定程度上都有刺激脾淋巴细胞转化功能,特别是Ag3作用更为明显;在正常组,刺激指数提高了65%,免疫抑制组,提高了38%($P < 0.05$)。不管在正常组或免疫抑制组,Ag1、Ag2、Ag3都具有诱导脾淋巴细胞产生IL-2的活性,其中Ag2的活性较明显。证明类球红细菌对机体有一定的免疫活性。考察了光合细菌制剂对小鼠淋巴细胞增殖反应的影响。实验表明,与对照组相比,3个剂量光合细菌制剂组每分钟脉冲计数显著高于对照组($P < 0.05$),证明PSB制剂在ConA诱导下或不加ConA,都能促进T淋巴细胞的增殖。说明PSB制剂能够增强机体的细胞免疫功能。

3.4 抗肿瘤作用:高丽等^[28]以荷 S_{180} 实体瘤小鼠为模型,用两种光合细菌制剂ig给药,连续10 d,计算抑瘤率,测定小鼠脾、胸腺指数,中性红比色法测定腹腔巨噬细胞吞噬功能。实验表明两种光合细菌制剂可促进小鼠脾及胸腺增殖,提高腹腔巨噬细胞的吞噬功能,并对 S_{180} 有一定的抑制作用,抑瘤率平均分别为36.1%和42.7%。

3.5 毒性测试及对生殖生长的观察:张世静等^[29]进行了光合细菌对小鼠生殖生长影响及毒性测试实验,发现其对小鼠的生长发育无不良影响,没有致毒和致病作用,不具有潜在的危害,提出可用于人的食用蛋白、食用色素和医药等方面的开发研究。

4 光合细菌复方制剂临床应用

康强硒胶囊为PSB和传统中药相结合的制剂,它是以龟板、枸杞子等中草药及无机硒(亚硒酸钠)为原料,经光合细菌同化而得到的一种富硒的生物保健品。刘清俊等^[12]通过该药辅助治疗60例恶性肿瘤患者的临床观察结果表明该药可以明显提高患者血硒浓度、谷光甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性、自然杀伤细胞活性及淋巴细胞转移率,降低血清脂质过氧化物(LPO),增加病人的红细胞数量,也可以增加化疗病人的食欲和体重,减轻呕吐等胃肠反应,明显提高病人的体力状况评分,该药对肝脏没有任何毒副作用,是一种理想的化疗辅助药物。

5 结语与展望

近年来国外学者发现一些类球红细菌的细胞壁脂多糖中含有一些特殊成分,对一些由细菌内毒素引发的机体毒性反应有显著的拮抗作用,对抑制性TS细胞有灭活功能,从而发挥对机体免疫调节作用;还含有许多未知的促生长因子及抗病毒物质,与核酸合成有密切关系,能参与有机体神经组织的代谢并促进血液的形成和动物生长发育^[30]。

本课题组近期研究发现,改善光合细菌培养液组成,菌体化学成分、代谢物组成及生理活性会有很大改变;在光合细菌和某中药提取液共培养中已经筛选出一种抗癌活性成分,抑瘤率达到40%~85%,通过TLC发现该物质既非原光合细菌菌体及其代谢物中化学成分,亦非所用中药中化学成分,有待于进行结构鉴定。

References:

- [1] Okezie I A, Monica D, Antonella R, *et al.* Assessment of the ability of the antioxidant cocktail-derived from fermentation of plants with effective microorganisms (EM-X) to modulate oxidative damage in the kidney and liver of rats *in vivo*: studies upon the profile of poly- and mono-unsaturated fatty acids [J]. *Toxicol Lett*, 2002, 135: 209-217.
- [2] Toshihiko K, Masayasu A, Toshiro H, *et al.* Enhancement of hydrogen production by a photosynthetic bacterium mutant with reduced pigment [J]. *J Biosci Bioeng*, 2002, 93(2): 145-150.
- [3] Yu J A, Ye Y J, Lin Z X, *et al.* Effect of carotenoids in photosynthetic bacteria on inhibiting lipid peroxidation [J]. *J Shanghai Jiao Tong Univ* (上海交通大学学报), 1998, 32(3): 107-109.
- [4] Long M N, Su W J, Albracht S P J, *et al.* Studies on FTIR spectra of soluble hydrogenase from *Chromatium vinosum* [J]. *Acta Biophys Sin* (生物物理学报), 2001, 17(2): 267-274.
- [5] Long M N, Su W J, Albracht S P J, *et al.* Gene cloning of small subunit of soluble hydrogenase from *Chromatium vinosum* [J]. *J Xiamen Univ: Nat Sci* (厦门大学学报: 自然科学版), 2000, 39(2): 247-252.
- [6] Long M N, Su W J, Albracht S P J, *et al.* Some properties of soluble hydrogenase from photosynthetic bacteria *Chromatium vinosum* [J]. *J Xiamen Univ: Nat Sci* (厦门大学学报: 自然科学版), 2001, 40(6): 1284-1288.
- [7] Long M N, Su W J, Albracht S P J, *et al.* Purification and properties of soluble hydrogenase from photosynthetic bacteria *Chromatium vinosum* [J]. *Chin J Biochem Mol Biol* (中国生物化学与分子生物学报), 2000, 16(6): 710-715.
- [8] Long M N, Su W J, Albracht S P J, *et al.* EPR study of soluble hydrogenase from photosynthetic bacteria *Chromatium vinosum* [J]. *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报), 2001, 22(7): 1137-1140.
- [9] Somporn T, Kohei O, Hiroshi O, *et al.* Substrate specificity of alkaline serine proteinase isolated from photosynthetic bacterium, *Rubrivivax gelatinosus* KDDSI [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 309: 547-551.
- [10] Alberto B, Mario G, Giuseppe I, *et al.* Characterization by mass spectrometry of poly (3-hydroxyalkanoates) produced by *Rhodospirillum rubrum* from 3-hydroxyacids [J]. *Int J Biol Macromol*, 1996, 26: 201-211.
- [11] Takeharu T, Kazunori T. Molecular characterization and properties of (*R*)-specific enoyl-CoA hydratases from *Pseudomonas aeruginosa*, metabolic tools for synthesis of polyhydroxyalkanoates via fatty acid β -oxidation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2003, 31: 195-205.
- [12] Takeharu T, Toshiaki F, Hiromi M, *et al.* Molecular cloning of two (*R*)-specific enoyl-CoA hydratase genes from *Pseudomonas aeruginosa* and their use for polyhydroxyalkanoate synthesis [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 1999, 184: 193-198.
- [13] Manfred Z, Bernard W, Thomas E. Occurrence, synthesis and medical application of bacterial polyhydroxyalkanoate [J]. *Advan Drug Deliv Rev*, 2001, 53: 5-21.
- [14] Kumar S, Zhihua G, Akira M, *et al.* Surface structure, morphology and stability of polyhydroxyalkanoate inclusions characterised by atomic force microscopy [J]. *Polym Degrad Stab*, 2002, 77: 77-85.
- [15] Sudesh K, Abe H, Doi Y. Synthesis, structure and properties of polyhydroxyalkanoates: biological polyesters [J]. *Prog Polym Sci*, 2000, 25: 1503-1555.
- [16] Sang Y C, Kook H S, Jong I R. Influence of culture conditions on the production of extra-cellular 5-aminolevulinic acid (ALA) by recombinant *E. coli* [J]. *Process Biochem*, 2004, 24(1): 1-10.
- [17] Lee D H, Jun W J, Kim K M, *et al.* Inhibition of 5-aminolevulinic acid dehydratase in recombinant *Escherichia coli* using *D*-glucose [J]. *Enzyme Microb Technol*, 2003, 32: 27-34.
- [18] Han P C, Jeong W H, Ki H R, *et al.* Cloning, expression, and characterization of 5-aminolevulinic acid synthase from *Rhodopseudomonas palustris* KUGB306 [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2004, 236: 175-181.
- [19] Liu X Y, Ye M, Xu X Y. Advancement of research on photosynthetic biological formation of 5-aminolevulinic acid [J]. *Bioeng Deve* (生物工程进展), 2000, 20(5): 67-70.
- [20] Liu X Y, Xu X Y, Cheng W Q. Research on photosynthetic bacteria strain to biological formation of 5-aminolevulinic acid [J]. *J Zhejiang Univ: Sci Ed* (浙江大学学报: 理学版), 2002, 29(3): 336-340.
- [21] Zhao C Y, Mu J H, Lin J P. Study of the shake bottle fermentation for 5-aminolevulinic acid production by *Rhodopseudomonas* [J]. *Fine Chem* (精细化工), 2003, 20(11): 648-651.
- [22] Gu P, Liang X L, Li J R. Studies on carotenoid production with fermentation process by photosynthetic bacteria *R₁* [J]. *Food Ferment Indu* (食品与发酵工业), 2001, 27(10): 24-28.
- [23] Sabine S, Andreas M, Gerhard S. Heterologous expression, purification, and enzymatic characterization of the acyclic carotenoid 1,2-hydratase from *Rubrivivax gelatinosus* [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 414: 51-58.
- [24] Zhou J, Guo M, Huang Z X. Studies on Z1 strain of photosynthetic bacteria for high yield of carotenoid pigment [J]. *China Food Add* (中国食品添加剂), 2003(6): 46-49.
- [25] Yuan J, Wei H. Study on conditions of ubiquinone-10 fermentation by photosynthetic bacteria [J]. *Amino Acids Biotic Res* (氨基酸和生物资源), 2002, 25(2): 24-26.
- [26] Yu J A, Zhang C K, Chen F, *et al.* Study on the mechanism about the effect of photosynthetic bacteria on the anti-oxidation [J]. *Chin J Lumines* (发光学报), 2000, 21(3): 219-223.
- [27] Yu J A, Zhang C K, Fan X B, *et al.* Evaluation on the immunology activity of *Rhodobacter sphaeroides* N01 strain [J]. *Chin J Microecol* (中国微生态学杂志), 2002, 14(2): 14-16.
- [28] Gao L, Zhang Z M, Yang G E. Immunity function and the antitumor effect of photosynthetic bacteria preparations on tumorigenic mice [J]. *J Shanxi Med Univ* (山西医科大学学报), 2004, 35(1): 8-9.
- [29] Zhang S J, Zeng H T, Chen H N, *et al.* A toxicity test of photosynthetic bacteria on the mice and observation on its reproduction and growth [J]. *J Fujian Teach Univ: Nat Sci* (福建师范大学学报: 自然科学版), 1998, 14(2): 75-81.
- [30] Tagiolo P J, Quinn J J. Grain dust induced inflammation is reduced *Rhodobacter sphaeroides* diphosphoryl-lipid A [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(1): 26-31.

• 项目转让 •

复方灯盏花胶囊

新药类别: 中药新药六类

处方组成: 由灯盏细辛、丹参等药味组成

功能主治: 活血化瘀, 益气通脉。用于脑血管意外后遗症; 半身不遂, 言语不利, 口眼歪斜, 或有气短乏力等。

项目特点: 复方灯盏花胶囊是根据祖国医学有关脑络痹阻型中风的中医理论, 由中医专家临床实践并经现代药理学筛选而得的临床经验方。工艺稳定, 服用剂量小, 质量可控。

研究进度: 现已完成注册临床补充试验研究, 待批临床。

联系电话: 022-27481071 27382519

联系人: 孙女士