

红曲洛伐他汀的高产策略

江利香¹, 葛 锋^{1*}, 刘 畅²

昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南 昆明 650224

摘 要: 红曲的药用价值和保健功效日益引人关注, 其中洛伐他汀作为红曲主要的调脂因子成为科研热点和红曲产业发展的重点。概述红曲洛伐他汀的药理作用及其生物合成途径, 并结合国内外的研究进展, 从优化发酵工艺和菌种改良两个层面阐述提高红曲洛伐他汀产量的途径, 并对今后的研究方向进行了展望。

关键词: 洛伐他汀; 红曲; 发酵工艺; 菌种改良; 生物合成

中图分类号: R282.15; R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)07-1446-07

High-yielding strategy of lovastatin in fungi of *Monascus van Tieghem*

JIANG Li-xiang¹, GE Feng¹, LIU Chang²

Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650224, China

Key words: lovastatin; *Monascus*; fermentation technology; strain improvement; biosynthesis

红曲是我国传统的发酵产品, 主要是由红曲属 (*Monascus van Tieghem*) 真菌接种大米等谷物发酵制得。近年来, 国内外众多学者对红曲的功能性、安全性、药用价值等进行了广泛而深入的研究, 从中发现了许多活性物质, 如 monacolins 类化合物、各种色素单体、麦角固醇、 γ -氨基丁酸、dimerumic acid 等, 这些也是红曲霉的主要代谢产物^[1]。功能性红曲也随之应运而生, 因其产品发酵工艺复杂, 生物活性物质质量高, 调血脂的功效显著且无不良反应, 而极具市场前景。轻工行业标准 (QB/T2847-2007) 把洛伐他汀作为功能红曲的标志性功能成分, 要求洛伐他汀必须达到 0.4% 以上。目前, 功能性红曲产品的价格以洛伐他汀的量而定。因此只有不断提高红曲产品中洛伐他汀的量才能从根本上提高产品竞争力。

1 红曲洛伐他汀的发现及其药理作用

1979 年, Endo 等^[2]首次从红色红曲霉 *M. ruber van Tieghem* 的培养液中分离出一种能够强力抑制胆固醇合成的活性物质, 命名为 monacolin K (红曲可林 K)。Alberts 等^[3]从土曲霉 *Aspergillus terreus* Thom. 中分离出化学结构与 monacolin K 相同的物质 mevinolin, 现称作洛伐他汀 (lovastatin)。

洛伐他汀在酸性条件下有酸式和内酯式两种形态 (图 1), 其中酸式洛伐他汀为药理活性形态, 因其化学结构中开环羧基部分与 3-羟基-3-甲基-戊二酰 CoA (HMG-CoA) 的化学结构十分类似, 可用于胆固醇合成的早期阶段, 竞争性地抑制胆固醇生物合成限速酶——HMG-CoA 还原酶^[3]。一方面由于胆固醇合成减少, 阻碍了极低密度脂蛋白 (VLDL) 的合成和释放; 另一方面, 通过肝细胞自身调节机制, 肝细胞膜上的低密度脂蛋白 (LDL) 受体的数量代偿性地增加, 其活性及与 LDL 的亲合力也显著增强, 使血浆中更多的 LDL 经 LDL 受体途径代谢, 最终将胆固醇转变为胆汁酸排出体外, 进一步降低了血浆低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 和总胆固醇 (TC) 的水平。目前, 市场上销售的北大维信的“血脂康”和成都地奥的“脂必妥”都以红曲为主要成分, 在国内调脂中药品种中占有主导地位, 有着不菲的销售业绩。

2 洛伐他汀的生物合成

对于洛伐他汀生物合成途径及相关酶和基因的最初认识主要源于对土曲霉的研究 (图 2)。lovB 和 lovF 是土曲霉中参与洛伐他汀合成的两个多聚乙酰

收稿日期: 2011-02-21

基金项目: 国家大学生创新性实验计划项目 (091067444); 云南省科技计划项目 (2009ZC046M)

作者简介: 江利香 (1988—), 女, 在读本科生。Tel: 15887218195 E-mail: ji_anglixiang@126.com

*通讯作者 葛 锋 Tel: 15808853070 E-mail: gefeng79@yahoo.com.cn

合成酶 (PKS) 基因, 由它们分别编码的洛伐他汀九酮合成酶 (lovastatin nonaketide synthase, LNKS) 与二酮合成酶 (lovastatin diketide synthase, LDKS) 均含有酮合成酶 (KS)、酰基转移酶 (AT)、酮还

原酶 (KR)、脱水酶 (DH)、酰基载体蛋白 (ACP) 及甲基转移酶 (MeT) 功能域, 并分别参与合成洛伐他汀九酮主体和二酮侧链, 再由 *lovD* 编码的酯酶 (LovD) 将二者连接起来合成洛伐他汀^[4]。

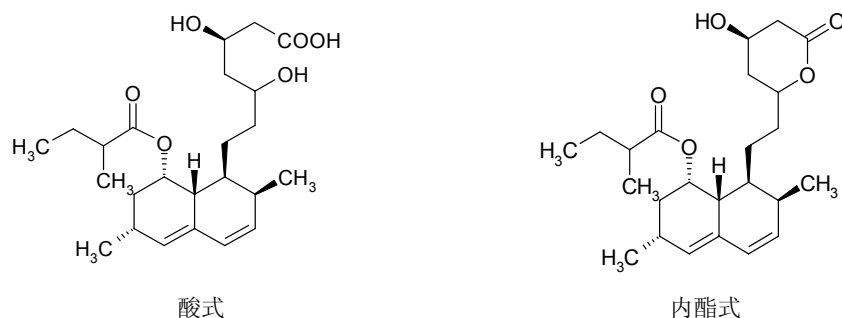


图1 洛伐他汀的两种分子形态

Fig. 1 Two molecular forms of lovastatin

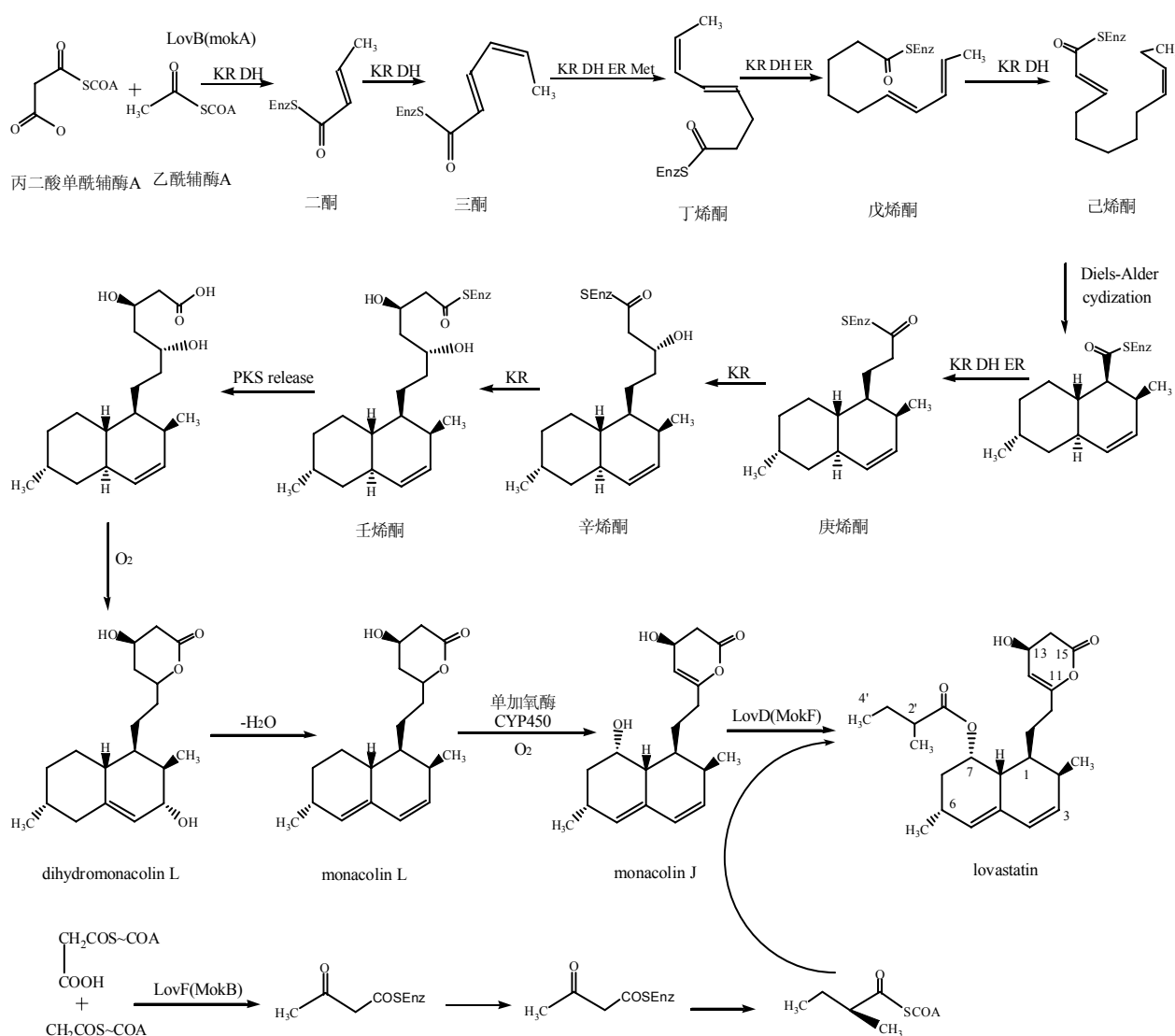


图2 洛伐他汀的生物合成途径

Fig. 2 Biosynthetic pathway of lovastatin

红曲洛伐他汀的相关研究起步较晚。2005 年, Chen 等^[5]以 *lovB* 为探针, 从丛毛红曲霉 *M. pilosus* K. Satô ex D. Hawksw. & Pitt 人工染色体文库中克隆了含有洛伐他汀合成酶基因簇, 经过序列分析确定一段长为 42 kb 的 DNA 片段中有 9 个与土曲霉洛伐他汀合成酶基因高度同源的基因片段 *mokA*~*mokI* (表 1)。经氨基酸序列分析证实, *MokA* 和 *MokB* 都含有同已知多聚乙酰合成酶结构相近的 KS、AT、DH、MeT、KR 功能域。随后, Chen 等^[5]构建了 *MokA* 的置换型基因打靶载体, 以潮霉素抗性基因为选择标记转化丛毛红曲霉, 得到了 44 株转化体, 再经 DNA 杂交技术筛得一株 *MokA*

基因敲除株 BCRC38135, 后经发酵实验证实其失去了生产洛伐他汀的能力。这说明 *MokA* 很可能参与了洛伐他汀分子中九酮主体的合成。同样, 为了研究 *MokB* 在红曲洛伐他汀合成过程中的作用, Sakai 等^[6]构建了丛毛红曲霉的 *MokB* 敲除株, 并通过 HPLC 分析该菌株的发酵产物, 发现没有洛伐他汀的生成, 却有中间产物 monacolin J 的累积, 证实 *MokB* 参与合成洛伐他汀的二酮侧链, 与先前的氨基酸序列分析结果相一致。近年来, 随着对洛伐他汀生物合成途径及其分子生物学认识的逐步深入, 使通过代谢工程手段改良单个或多个酶促反应, 进而提高红曲洛伐他汀的产量成为可能。

表 1 红曲洛伐他汀生物合成基因簇分析

Table 1 Sequence analysis of lovastatin biosynthetic gene cluster in *Monascus*

<i>mok</i> 基因	编码蛋白功能 ^a	氨基酸残基数 ^b	同源的 <i>lov</i> 基因	蛋白质相似率/%
<i>mokA</i>	聚酮合成酶	3 075	<i>lovB</i>	76
<i>mokB</i>	聚酮合成酶	2 547	<i>lovF</i>	73
<i>mokC</i>	P450 单加氧酶	524	<i>lovA</i>	85
<i>mokD</i>	氧化还原酶	263	<i>lovG</i>	67
<i>mokE</i>	脱氢酶	360	<i>lovC</i>	81
<i>mokF</i>	转脂酶	413	<i>lovD</i>	74
<i>mokG</i>	HMG-CoA 还原酶	1 052	<i>lovA</i>	69
<i>mokH</i>	转录因子	455	<i>love</i>	54
<i>mokI</i>	外排泵	543	<i>lovI</i>	81

a-与已知的相似度最高的同源蛋白的功能相近似 b-根据 cDNA 序列的长度计算得出的氨基酸序列长度

a-similar to the highest similarity with the known function of homologous proteins b-amino acid sequence length is calculated according to the length of cDNA sequence

3 提高红曲洛伐他汀产量的途径

目前, 对于如何提高红曲洛伐他汀产量的研究主要集中在红曲霉发酵工艺的改进和红曲霉菌种的改良两个层面。

3.1 优化发酵工艺提高红曲洛伐他汀的产量

随着现代发酵技术的进步及推广步伐加快, 红曲霉发酵工艺经历了从传统自然发酵到现代纯种发酵的重大转变, 接种和培养过程都已实现了机械化、自动化。如今, 红曲行业普遍采用的发酵工艺主要有两种, 一种是液体深层发酵, 主要用于生产水溶性的红曲红色素; 另一种是液-固两步发酵法, 即先制备液体种曲, 后采用固体发酵培养, 红曲米粉及功能性红曲的生产则主要采用此种发酵方式。大量研究表明, 针对不同的红曲霉菌株, 采用各种优化的培养条件, 能够有效提高红曲洛伐他汀的产量。

3.1.1 优化培养基组成促进红曲洛伐他汀的合成 以提高红曲洛伐他汀产量为目的改良红曲霉发酵培养基成分主要存在两种途径, 其中普遍采用以大米为主的发酵基质, 重点研究发酵工业中作为添加剂的碳源、氮源、无机盐等营养因子对红曲霉发酵生产洛伐他汀的影响, 及以何种比例添加最为合适。目前已报道的可有效促进红曲霉合成洛伐他汀的添加剂包括: 碳源有甘油^[7-8]、可溶性淀粉^[9]、麦芽糖^[10]、蔗糖^[8]、乙醇^[11]、乙酸^[8]; 氮源有蛋白胨^[7,10]、玉米浆^[12]、大豆粉^[13-14]、NaNO₃^[2,14]; 无机盐有 MgSO₄、KH₂PO₄^[7-8]。一方面, 添加剂可作为发酵早期促进红曲霉生长的营养元素, 如玉米浆和大豆粉中都含有丰富的生长因子; 另一方面, 诸如甘油、乙酸、乙醇等可为洛伐他汀的生物合成提供前体。Wang 等^[11]添加 0.3%乙醇于大米培养基中, 在 30 ℃下发

酵紫色红曲霉 *M. purpureus* Went, 可使洛伐他汀的产量从 0.136 mg/g 升至 0.530 mg/g。Xu 等^[8]通过设计多因子单水平和单因子多水平的培养基优化实验得出在大米中添加 20%大豆粉、3%甘油、0.2%硝酸钠以及 0.4%醋酸, 可使红色红曲霉发酵生产洛伐他汀的量达到 4~6 mg/g, 比优化前提高了近 2 倍。刘爱英等^[15]将一种担子菌的无性型液体发酵物作为真菌激发子添加到大米培养基中, 可使紫色红曲霉的固体发酵产物中洛伐他汀的量达到 34.99 mg/g, 较对照组提高了 17 倍。

另一种途径则突破传统, 寻求比大米更适合红曲霉发酵生产洛伐他汀及其他功能性物质的替代品。Lee 等^[16]选择根茎类且富含碳水化合物的甘薯、马铃薯、木薯、山药作为红曲霉发酵基质, 结果表明使用山药在一定条件下发酵紫色红曲霉, 洛伐他汀的产量最高可达 2.584 mg/g, 是以大米为发酵基质的 5.37 倍。山药中富含直链淀粉, 易被微生物分解利用, 可能较大米更有利于红曲霉的生长。

3.1.2 发酵方式和条件对红曲洛伐他汀合成的影响红曲洛伐他汀作为真菌的次级代谢产物, 其生物合成过程对发酵方式及环境条件的变化很敏感。因此采取适宜的发酵方式并合理地设定发酵过程中的工艺参数可有效提高红曲洛伐他汀的产量。

研究发现固体发酵较液体深层发酵更适合红曲色素、 γ -氨基丁酸和洛伐他汀的产生^[17-18]。这可能是因为固体发酵环境更有利于活性物质释放到发酵基质中, 从而有效解除了生物合成途径关键酶的反馈抑制作用而使活性物质处于持续被合成的状态。固体发酵过程中, 需要控制的工艺参数包括温度、pH 值、含水量、物料厚度、翻堆频率、发酵周期等。

温度是影响红曲洛伐他汀产量的关键因素。较低的温度(23~25 °C)有利于红曲霉合成洛伐他汀, 而较高温度(30 °C)则有利于红曲霉菌体生长。因此, 功能红曲的发酵过程较宜采用分阶段变温培养的方式^[7-8, 19-20]。Tsukahara 等^[20]研究丛毛红曲霉的变温发酵过程, 在前期菌体生长阶段保持 30 °C 的高温培养条件, 而在后期洛伐他汀合成阶段采用 23 °C 低温培养可使洛伐他汀的产量较恒温培养状态提高近 20 倍。pH 值对洛伐他汀的产量影响不大, 可以选用自然 pH 值^[12, 19]。物料的初始含水量可影响固体发酵过程中胞外酶的分泌和转移、氧的传递以及菌体的生长。研究表明最适合红曲霉固体发酵的初始含水量为 50%^[7-9, 12, 19]。物料厚度也是红曲霉固

体发酵工艺中常需要考虑的参数, 过薄则水分蒸发较快, 导致物料过干, 且影响生产效率; 过厚会使物料底部较湿润, 顶部干燥, 发酵热不能及时排除, 使培养基中心温度高于表面温度, 抑制了洛伐他汀的合成。一般情况下, 红曲霉固体发酵的物料厚度以 4~5 cm 为宜^[7, 9, 12]。另外, 适时适度地翻曲有利于改善通气和控制温度。王启军等^[21]指出翻曲宜从发酵的第 4 天开始有规律地进行, 过早或过频地翻曲会影响菌体的初期生长, 损伤菌丝体。沈平等^[9]研究了红曲霉的固体发酵周期, 实验表明培养第 1、2 天为红曲霉的生长停滞期, 第 3~10 天为迅速生长期, 第 7 天洛伐他汀的量迅速增长, 12 d 后增长变慢。根据洛伐他汀的积累量, 固体发酵周期以 14 d 左右为宜^[8, 19-21]。

光照能够影响真菌的生长发育过程, Miyake 等^[22]发现红光和蓝光会刺激红曲霉孢子的形成, 且红光可以促进洛伐他汀、红曲色素、 γ -氨基丁酸等活性物质的合成。Yang 等^[23]在红曲霉液态发酵过程中, 进行超声波处理, 可改善发酵体系的溶氧环境和传质过程, 有利于洛伐他汀和红曲色素的合成。因此, 在实际生产中合理利用光照、超声波等附加条件可有望提高产品质量。

Panada 等^[24]另辟蹊径, 将紫色红曲霉和红色红曲霉共同进行固体发酵, 希望通过两种红曲霉的协同作用来提高发酵效率, 促进洛伐他汀的生产。通过 Box-Behnken 设计法及响应面分析得出温度 29.46 °C、发酵周期 13.89 d、pH 值 6.03 时, 洛伐他汀的产量稳定在 2.80 mg/g, 远高于纯种发酵的结果。

3.2 提高红曲霉生产洛伐他汀的能力

菌种是发酵工业的灵魂, 选育性能优良的菌种是大规模高效、高质生产的前提和关键。对于功能性红曲产品的生产来说, 自然筛选的红曲霉菌种通常需要进行菌种改良以获得高产洛伐他汀的红曲霉菌株。目前, 菌种改良的常用手段包括诱变、遗传重组和基因工程技术。

3.2.1 诱变育种筛选高产洛伐他汀的红曲霉菌株 诱变是最常用的菌种改良手段, 外界的高能量射线或诱变剂可使细胞的遗传物质发生改变, 引起基因的重排, 进而改变细胞的代谢途径, 有望培育出遗传稳定的高产菌株。

孙嘉龙等^[25]采用紫外线和氯化锂复合诱变的方式处理紫色红曲霉的孢子液, 经过 3 轮诱变, 筛

选获得了一株遗传性状稳定的洛伐他汀高产突变菌株紫色红曲霉 ZT32, 其发酵产物中洛伐他汀的量达到 8.33 mg/g, 是原始菌株的 3.3 倍。Miyake 等^[10]采用 *N*-甲基-*N*-硝基-*N*-亚硝基胍 (MNNG) 处理丛毛红曲霉的单孢子悬液, 结合变蓝菌素 (一种聚酮合成酶的抑制剂) 抗性筛选法选育高产 monacolin K 的突变菌株, 最终经筛选得到的突变菌株 MK-1, 其合成 monacolin K 的能力比原始菌株提高了 5 倍。Suh 等^[26]应用 ⁶⁰Co γ 射线诱变自行分离的野生型菌株 *Monascus* 711, 依据 monacolin K 具有抗真菌活性, 以构巢曲霉 *A. nidulans* 为指示菌粗筛具有较高抑菌活性的突变菌株; 再通过高压液相色谱法进一步得到高产洛伐他汀的突变株 KU609, 其生产 monacolin K 的能力比原始菌株提高了 10 倍。

新型的诱变方法如激光^[27]、离子注入^[28]、空间诱变^[29]等也已应用于红曲霉的菌种改良中。印红等^[29]利用“神舟 3 号”返回式飞船搭载紫色红曲霉 0708, 并对搭载后的菌株进行复壮、分离和筛选。最终筛得 8 株 monacolin K 的产量高于对照株, 其中最高产量达 5.107 mg/g, 是对照株的 1.75 倍, 且遗传稳定。

3.2.2 利用原生质体融合技术改良红曲霉菌种 原生质体融合技术广泛应用于微生物育种, 具有遗传信息传递量大、可实现远缘杂交、定向选择亲株、操作方便等优点。

Chen 等^[30]采用双灭活原生质体融合法将高产洛伐他汀的土曲霉与低产洛伐他汀的安卡红曲霉 *M. anka* Nakazawa et Satô 进行原生质融合, 筛得 19 株洛伐他汀产量高于原菌株的融合子, 其中有 10 株的产量提高的幅度超过 60%, 有 2 株融合子产量提高了近 1 倍。

3.2.3 应用基因工程技术构建高产洛伐他汀的红曲霉菌株 对于红曲洛伐他汀生物合成相关基因和酶的研究有利于深入理解红曲洛伐他汀的生物合成途径, 为应用基因工程技术定向选育高产洛伐他汀的红曲霉菌株提供了基础理论和技术手段。此外, 通过基因改造获得高产洛伐他汀的土曲霉菌株的成功经验可为红曲霉相关研究的开展提供很好的借鉴。

如表 1 所示, *mokH* 和 *lovE* 分别是红曲霉和土曲霉洛伐他汀生物合成的调控基因, 编码 GAL4 类转录因子。Park 等^[31]引入 *lovE* 的额外拷贝至野生菌株土曲霉 ATCC20542, 可使其洛伐他汀的产量增加 5~7 倍。同样, Chen 等^[32]构建了含有丛毛红曲

霉内源 3-磷酸甘油醛脱氢酶启动子的 *mokH* 超表达载体, 以潮霉素抗性基因为选择标记转化丛毛红曲霉 BCRC38072, 筛得 3 个含 *mokH* 多拷贝的转化株, 三者洛伐他汀的合成能力较出发菌株均提高了 2 倍; 后经 RT-PCR 证明转化株的 *mokH* 的表达量显著提高, 且转化株的洛伐他汀生物合成基因 (*mokA*~*mokI*) 的表达要早于出发菌株, 进一步证实了 *mokH* 作为转录因子正向调控红曲洛伐他汀生物合成基因的转录。

laeA 普遍存在于曲霉属 (*A. Micheli* ex Fr.) 的基因组中, 编码一个调控真菌次级代谢过程的正向全局调控因子。经序列比对分析, *LaeA* 和具组蛋白修饰功能的甲基转移酶有相似性, 而且相关真菌的染色体亚端粒部位有很多 *LaeA* 的作用位点, 说明该核内蛋白通过染色体的改型控制次级代谢产物相关基因簇的转录^[33]。Bok 等^[34]研究了 *LaeA* 对洛伐他汀合成相关基因在构巢曲霉 *A. nidulans* (Eidam) Went 中异源表达的影响, 研究表明 *laeA* 的敲除株中 *lovE* 和 *lovC* 的表达量显著减少, 同时 monacolin J 的产量也相应的下降; 而在随后构建的 *laeA* 超表达株中, *lovE* 和 *lovC* 的表达量都有显著的提高, monacolin J 的产量提高了 4 倍; 最后将构巢曲霉的 *laeA* 基因在土曲霉中超表达, 结果洛伐他汀的产量较原始菌株提高了 4~7 倍。红曲霉中也存在类似的调控因子 *MpLaeA*, Zhang 等^[35]通过反义基因封闭技术抑制 *MpLaeA* 在菌体内的表达, 导致洛伐他汀产量下降。实验还发现, 红曲霉中存在两种 *MpLaeA* mRNA 剪接产物 *d-MpLaeA* mRNA 和 *i-MpLaeA* mRNA, 选择性的拼接方式可能与洛伐他汀合成的调控相关。

4 展望

应用代谢工程和遗传工程技术定向选育红曲霉菌种并结合发酵工艺的优化, 以期大幅度提高红曲产品中活性物质的量, 将会成为未来的研究重点和热点。这需要不断深化对洛伐他汀等活性物质合成机制的认识, 为定向育种创造条件。同时, 努力完善红曲的发酵生产工艺, 积极开发红曲保健产品, 以促进红曲产业向纵深发展。

参考文献

- [1] 李雪梅, 沈兴海, 段震文, 等. 红曲霉代谢产物的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(5): 1018-1025.
- [2] Endo A. Monacolin K, A new hypochole-sterolemic agent produced by a *Monascus* Species [J]. *Antibiotics*, 1979,

- 32(8): 852-854.
- [3] Alberts A W, Chen J, Hunt V, *et al.* Mevinolin: a highly potent com-petitive inhibitor of hydroxymethyl- glutaryl-coenzyme a reduc-tase and cholesterol-lowering agent [J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 1980, 77(7): 3957-3961.
- [4] Kenndy J, Auclair K, Kendrew S G, *et al.* Modulation of polyketides synthase activity by accessory proteins during lovastatin biosynthesis [J]. *Science*, 1999, 284(5418): 1368-1372.
- [5] Chen Y P, Tseng C P, Liaw L L, *et al.* Cloning and characterization of Monacolin K biosynthetic gene cluster from *Monascus pilosus*. [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(14): 5639-5646.
- [6] Sakai K, Kinoshita H, Nihira T, *et al.* Identification of *mokB* involved in monacolin K biosynthesis in *Monascus pilosus*. [J]. *Biotechnol Lett*, 2009, 31(12): 1911-1916.
- [7] 董永胜, 刘同军, 贾士儒, 等. 红曲霉固态发酵生产 Monacolin K 工艺条件的研究 [J]. 食品研究与开发, 2007, 28(6): 27-30.
- [8] Xu B J, Wang Q J, Jia X Q, *et al.* Enhanced lovastatin production by solid state fermentation of *Monascus ruber* [J]. *Biotechnol Biop Eng*, 2005, 10(1): 78-84.
- [9] 沈平, 伍军, 李浩然, 等. 红曲霉固态发酵生产洛伐他汀的实验条件优化 [J]. 北京农学院学报, 2005, 20(3): 47-51.
- [10] Miyake T, Uchitomi K, Zhang M Y, *et al.* Effects of the principal nutrients on lovastatin production by *Monascus pilosus*. [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006, 70(5): 1154-1159.
- [11] Wang J J, Lee C L, Pan T M, *et al.* Improvement of monacolin K, γ -aminobutyric acid and citrinin production ratio as a function of environmental conditions of *Monascus purpureus* NTU 601 [J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2003, 30(11): 669-676.
- [12] 熊晓辉, 张李阳, 韦策, 等. 红曲霉菌产 Monacolin K 固体发酵条件的优化 [J]. 无锡轻工大学学报, 2004, 23(1): 9-13.
- [13] 危勤涛, 张庆庆, 刘辉, 等. 红曲霉液态发酵产洛伐他汀条件的研究 [J]. 安徽工程科技学院学报, 2008, 23(4): 40-43.
- [14] 童振宇, 周立平, 陈旭峰, 等. 响应面法优化红曲霉菌株 *Monascus purpureus* WX 液态发酵产 Monacolin K 工艺条件 [J]. 浙江工业大学学报, 2007, 35(1): 35-40.
- [15] 刘爱英, 孙嘉龙, 邹晓, 等. 提高红曲霉发酵产品 Monacolin K 含量的研究 [J]. 贵州农业科学, 2007, 35(6): 5-7.
- [16] Lee C L, Wang J J, Kuo S L, *et al.* *Monascus* fermentation of dioscorea for increasing the production of cholesterol-lowering agent—monacolin K and anti-inflammation agent-monascin [J]. *Appl Microb Cell Physiol*, 2006, 72(6): 1254-1262.
- [17] Johns M R, Stuart D M. Production of pigments by *Monascus purpureus* in solid culture [J]. *J Ind Microbiol*, 1991, 8(1): 23-28.
- [18] Su Y C, Wang J J, Lin T T, *et al.* Production of the secondary metabolites γ -amino butyric acid and monacolin K by *Monascus*. [J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2003, 30(1): 41-46.
- [19] 董文宾, 陶璐, 张建华, 等. 红曲霉菌固体发酵产 Monacolin K 工艺的优化 [J]. 现代食品科技, 2007, 23(8): 32-35.
- [20] Tsukahara M, Shinzato N, Tamaki Y, *et al.* Red yeast rice fermentation by selected *Monascus sp.* with deep-red color, lovastatin production but no citrinin, and effect of temperature-shift cultivation on lovastatin production [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2009, 158(2): 476-482.
- [21] 王启军, 孙小燕, 张水华, 等. 发酵瓶及相关工艺条件对红曲霉固态发酵产 Monacolin K 的影响 [J]. 食品科技, 2008, 33(4): 9-11.
- [22] Miyake T, Mori A, Kii T, *et al.* Light effects on cell development and secondary metabolism in *Monascus* [J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2005, 32(3): 103-108.
- [23] Yang S L, Zhang H, Li Y Q, *et al.* The ultrasonic effect on biological characteristics of *Monascus sp.* [J]. *Enzyme Microb Technol*, 2005, 37(1): 139-144.
- [24] Panada P B, Javed S, Ali M. Optimization of fermentation parameters for higher lovastatin production in red mold rice through co-culture of *Monascus purpureus* and *Monascus ruber* [J]. *Food Bioprocess Technol*, 2008, 3(3): 373-378.
- [25] 孙嘉龙, 邹晓, 刘爱英, 等. 高产 Monacolin K 红曲菌株的复合诱变选育 [J]. 菌物学报, 2007, 26(4): 507-516.
- [26] Suh S H, Rheem S, Mah J H, *et al.* Optimization of production of monacolin K from γ -irradiated *Monascus* mutant by use of response surface methodology [J]. *J Medl Food*, 2007, 10(3): 408-415.
- [27] 洪智勇, 毛宁. 激光对红曲霉的诱变作用 [J]. 激光杂志, 2002, 23(5): 53-55.
- [28] 于洋, 姚建铭, 虞龙, 等. N^+ 离子注入选育色素产生菌 *Monascus* 的研究 [J]. 中国科学院研究生院学报, 2002, 19(4): 443-446.
- [29] 印红, 谢申义, 章光明, 等. 利用返回式飞船选育优良红曲霉菌 [J]. 核农学报, 2004, 18(4): 297-299.
- [30] Chen Z, Lin W, Yu P, *et al.* Enhancement of monacolin K production via intergeneric protoplast fusion between

- Aspergillus terreus* and *Monascus anka* [J]. *Prog Nat Sci*, 2007, 17(6): 703-707.
- [31] Park C, Hutchinson C R, Kenedy J, *et al*. Method of producing antihypercholesterolemic agents [P]. US: 2004033570, 2004-02-19.
- [32] Chen Y P, Yuan G F, Hsieh S Y, *et al*. Identification of the *mokH* gene encoding transcription factor for the upregulation of monacolin K biosynthesis in *Monascus pilosus*. [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(1): 287-293.
- [33] Fox E M, Howlett B J. Secondary metabolism: regulation and role in fungal biology [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2008, 11(6): 481-487.
- [34] Bok J W, Keller N P. LaeA, a regulator of secondary metabolism in *Aspergillus spp.* [J]. *Eukaryot Cell*, 2004, 3(2): 527-535.
- [35] Zhang M Y, Miyake T. Development and media regulate alternative splicing of a methyltransferase pre-mRNA in *Monascus pilosus* [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(10): 4162-4167.

《中国药学杂志》岛津杯第十届全国药物分析优秀论文评选交流会征文通知（第一轮）

为推动我国药物分析事业的发展，促进药物分析技术的交流，由中国药学会药物分析专业委员会主办、《中国药学杂志》社承办、岛津国际贸易（上海）有限公司协办的《中国药学杂志》岛津杯第十届全国药物分析优秀论文评选交流会定于2011年9月下旬在上海举行。本届大会主题为：药物分析在药品质量、用药安全及新药研发中的应用。届时将邀请中国药学会领导，药物分析专业委员会历届正、副主任委员及新一届全体药物分析专业委员会委员和有关专家参会。

1 征文内容

（1）近几年来国内外药物分析新理论、新技术、新方法；（2）现代分析手段和检测技术在药物分析中的应用；（3）中药注射剂的质控和安全性研究；（4）化学药物、抗生素药品质量分析及研究；（5）中药、天然药物及制剂质量分析及研究；（6）生物技术药品、生化药品质量分析及研究；（7）药用辅料、包装材料与药品质量分析研究；（8）药物血药浓度监测和药代动力学；（9）药物生物利用度和溶出度的研究；（10）药物快速分析检定新方法、新技术；（11）毒物快速分析检定；（12）组学（蛋白、代谢、细胞）分析检测方法研究；（13）计算机和数学在药物分析领域中的应用。

2 征文要求

（1）未公开发表及未在全国性会议上交流过，有一定的创新性。（2）论文体例、格式请参见《中国药学杂志》2011年第1期稿约。（3）应征论文被录用后，将通知作者，论文录用与否，一律不退稿，请自留底稿。（4）征文截止时间：2011年7月30日（以邮戳为准）。稿件及信封请注明“岛津杯征文”字样并附单位介绍信。同时将电子文件发至 daojinbei@yahoo.com.cn; zgyxzz@cpa.org.cn（标题请注明岛津杯征文）。

3 会议时间及地点

时间：2011年9月下旬（暂定）。地点：上海（具体详见第二轮通知）。

4 论文评奖

在本次会上对交流的论文将组织国内著名药物分析专家进行评奖，评选出优秀论文一等奖3名（3000元/名）、二等奖6名（2000元/名）、三等奖10名（1000元/名）。获得一、二等奖的论文在征得作者同意后将在《中国药学杂志》上发表。

5 联系地址及联系方式

地址：北京市朝阳区建外大街4号建外SOHO九号楼1803室（邮编：100022）

联系人：李亚娟、田菁

电话：010-58698031-65 010-58699275-829